

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

ROCTAVIAN  $2 \times 10^{13}$  ferjuerðamengi/ml innrennslislyf, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

### 2.1 Almenn lýsing

Valoctocogen roxaparvovec er genameðferðarlyf sem tjáir SQ-form storkuþáttar VIII úr mönnum með eyddu B-hneppi (hFVIII-SQ). Um er að ræða raðbrigða veirugenaferju úr adenótengdri veiru af sermigerð AAV5 sem fjölgar sér ekki og inniheldur cDNA úr SQ-formi gens storkuþáttar VIII úr mönnum með eyddu B-hneppi sem lýtur stjórn stýrisvæðis sem er sérhæft fyrir lifur.

Valoctocogen roxaparvovec er framleitt í bakúlóveirutjáníngarkerfi sem er sótt úr frumum *Spodoptera frugiperda* (Sf9-frumulínu) með raðbrigða DNA-tækni.

### 2.2 Innihaldslýsing

Hver ml af valoctocogen roxaparvovec innrennslislyfi, lausn inniheldur  $2 \times 10^{13}$  ferjuerðamengi.

Hvert hettuglas inniheldur  $16 \times 10^{13}$  ferjuerðamengi af valoctocogen roxaparvoveci í 8 ml af lausn.

#### Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 29 mg af natríum í hverju hettuglasi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, lausn.

Tær, litlaus eða fölgul lausn með sýrustigi á bilinu 6,9 - 7,8 og osmólstyrk sem nemur 364 – 445 mOsm/l.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

ROCTAVIAN er ætlað til meðferðar við svæsinni dreyrasýki A (meðfæddum skorti á storkuþætti VIII) hjá fullorðnum sjúklingum án sögu um hemla gegn storkuþætti VIII og án greinanlegra mótefna gegn adenótengdri veiru af sermigerð 5 (AAV5).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðferð við dreyrasýki og/eða blæðingarsjúkdómum. Gefa skal lyfið við aðstæður þar sem starfsfólk og búnaður eru til taks til að bregðast við innrennslitengdum viðbrögðum (sjá kafla 4.4 og 4.8).

ROCTAVIAN skal aðeins gefið sjúklingum sem sýnt hefur verið fram á að hafi engin mótEfni gegn AAV5 með gildaðri mælingu.

### Skammtar

Ráðlagður skammtur af ROCTAVIAN er  $6 \times 10^{13}$  ferjuefðamengi (vector genomes (vg)) á hvert kílógramm af líkamsþyngd (vg/kg), gefið með einu innrennsli í bláæð.

### Útreikningur á skammti sjúklings í millilítrum (ml) og fjölda hettuglasa sem þarf

- Útreikningur á stærð skammts sjúklings í ml:

Líkamsþyngd í kg margfölduð með 3 = skammtur í ml

*Margföldunarstuðullinn 3 tákna skammt fyrir hvert kílógramm ( $6 \times 10^{13}$  vg/kg), deilt með magni af ferjuefðamengi í hverjum ml af ROCTAVIAN lausn ( $2 \times 10^{13}$  vg/ml).*

- Útreikningur á fjölda hettuglasa sem þarf að þíða:

Skammtastærð sjúklings (ml) deilt með 8 = fjöldi hettuglasa sem þarf að þíða (rúnnað upp að næstu heilu tölu)

*Deilingarstuðullinn 8 tákna lágmarksrúmmál ROCTAVIAN sem hægt er að draga úr hettuglasi (8 ml).*

### **Tafla 1: Dæmi um skammtastærð og fjölda hettuglasa sem þarf að þíða**

Þyngd sjúklings	Skammtastærð sjúklings (ml) (líkamsþyngd margfölduð með 3)	Fjöldi hettuglasa sem þarf að þíða (skammtastærð deilt með 8 og rúnnað upp að næstu heilu tölu)
70 kg	210 ml	27 hettuglös (rúnnað upp frá 26,25)

### Hætt að nota þykkni með storkupætti VIII/blæðingarlyf

Þegar hætt er að nota þykkni með storkupætti VIII/blæðingarlyf skulu lækna- r ihuga eftirfarandi:

- Að virknigildi storkupáttar VIII hjá sjúklingnum nægi til að koma í veg fyrir sjálfspottnar blæðingar.
- Verkunar lengd storkupáttar VIII/blæðingarlyfs.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun valoctocogen roxaparvovecs hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóma. Hvorki má nota valoctocogen roxaparvovec fyrir sjúklinga með bráðar eða ómeðhöndlaða, langvinnar lifrarsýkingar né sjúklinga með þekkta marktæka bandvefsmýndun í lifur, eða skorpulifur (sjá kafla 4.3). Notkun lyfsins er ekki ráðlögð fyrir sjúklinga með aðra lifrarsjúkdóma (sjá kafla 4.4).

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er ráðlagt að aðlaga skammta fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi.

#### *Aldraðir*

Ekki er ráðlagt að aðlaga skammta fyrir aldraða sjúklinga. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun hjá sjúklingum 65 ára og eldri.

## *Börn*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun ROCTAVIAN hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

## Lyfjagjöf

Gefa skal ROCTAVIAN með innrennsli í bláæð. Hvorki má gefa það í bláæðalegg (intravenous push) né með inndælingu á stökum skammti í bláæð.

Gefa skal lyfið við aðstæður þar sem starfsfólk og búnaður eru til taks til að bregðast við innrennslistengdum viðbrögðum (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Byrja má gjöf ROCTAVIAN með 1 ml/mín. innrennslishraða sem auka má á 30 mínútna fresti um 1 ml/mín. í allt að 4 ml/mín. innrennslishraða að hámarki. Minnka má innrennslishraða eða stöðva innrennsli ef innrennslistengd viðbrögð koma upp hjá sjúklingi (sjá kafla 4.4).

Nákvæmar leiðbeiningar um undirbúning, gjöf og förgun lyfsins eru í kafla 6.6.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Virkar sýkingar, annaðhvort bráðar eða ómeðhöndlaðar, langvinnar eða notkun hjá sjúklingum með verulega bandvefsmýndun í lifur eða skorpulifur (sjá kafla 4.4).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

#### Sjúklingar með mótefni gegn veiruhjúpi AAV5-genaferju.

Takmörkuð reynsla liggur fyrir hjá sjúklingum með mótefni gegn veiruhjúpi AAV5-genaferju. Rannsóknir 270-201 og 270-301 útilokuðu sjúklinga með greinanleg mótefni gegn AAV5 við skimun (sjá kafla 5.1).

Mótefni gegn AAV5 geta myndast eftir náttúrulega útsetningu. Þar sem ekki er vitað hvort eða við hvaða aðstæður hægt er að gefa valoctocogen roxaparovec þannig að öryggi og verkun séu tryggð ef mótefni gegn AAV5 eru til staðar er lyfið ekki ætlað sjúklingum með greinanleg mótefni gegn AAV5. Fyrir gjöf lyfsins þarf að sýna fram á að engin mótefni gegn AAV5 séu til staðar með gildaðri mælingu (sjá kafla 4.1 og 4.2).

#### Áhrif á lifur og möguleg áhrif lifrarsjúkdóma eða efna sem hafa eituráhrif á lifur

#### Lifrarsjúkdómar og efni sem hafa eituráhrif á lifur

Takmörkuð reynsla er hjá sjúklingum sem eru með lifrarsjúkdóma eða taka lyf sem geta haft eituráhrif á lifur (sjá kafla 5.1). Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ROCTAVIAN við þessar kringumstæður. Verkun valoctocogen roxaparovecs er háð lifrarfrumutjáningu hFVIII-SQ. Ekki er vitað að hve miklu leyti minnkaður fjöldi lifandi (transducible) lifrarfrumna (t.d. vegna skorpulifrar) eða tap á lifandi lifrarfrumum smám saman (t.d. vegna virkrar lifrabólgu eða útsetningar fyrir efnunum sem hafa eituráhrif á lifur) getur haft áhrif á meðferðaráhrif valoctocogen roxaparovecs.

Hvorki má gefa valoctocogen roxaparvovec sjúklingum með bráðar eða ómeðhöndlaðar, langvinnar sýkingar í lifur né sjúklingum með þekkta verulega bandvefsmýndun í lifur eða skorpulifur (sjá kafla 4.3). Hvorki er mælt með notkun lyfsins fyrir sjúklinga með aðra lifrarsjúkdóma, sem fá óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófunum (ALAT, ASAT, GGT eða heildarmagn gallrauða meira en 1,25-föld eðlileg efri mörk í að minnsta kosti 2 mælingum eða INR-gildi 1,4 eða hærra) né sjúklinga með sögu um illkynjun í lifur (sjá „Eftirlit með lifrarstarfsemi og storkupætti VIII“). Sjúklingar skulu skimaðir fyrir illkynjun í lifur áður en valoctocogen roxaparvoveci er ávísað.

Áður en lyfið er gefið sjúklingum sem eru með einhvern lifrarsjúkdóm eða sem taka lyf sem geta haft eituráhrif á lifur skulu lækna- r íhuga möguleikann á minnkaðri verkun, alvarlegri aukaverkunum á lifur og mögulega þörf á að breyta lyfjum sem tekin eru samhliða og gera ráð fyrir útskilnaðartímabili eins og þörf er á (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Ekki er vitað að hvaða marki áfengisneysla hefur áhrif á verkun og verkunar lengd. Í klínískum rannsóknum hefur mátt rekja sumar hækkanir á ALAT til áfengisneyslu. Sjúklingum er því ráðlagt halda sig frá neyslu áfengis í a.m.k. eitt ár eftir gjöf lyfsins og takmarka eftir það áfengisneyslu.

### Áhrif á lifur

Eftir gjöf valoctocogen roxaparvovecs komu áhrif á lifur fram hjá meirihluta sjúklinga (82%), sem sást á aukningu á ALAT (sjá kafla 4.8), og sum þessara áhrifa tengdust tímalega minnkaðri tjáningu víxlgens storkupáttar VIII próteins. Ekki hefur enn verið sýnt fram á verkunarhátt þessara áhrifa.

Fylgjast skal með gildum ALAT og virkni storkupáttar VIII eftir gjöf valoctocogen roxaparvovecs (sjá „Eftirlit með lifrarstarfsemi og storkupætti VIII“) og hefja skal meðferð með barksterum til að bregðast við hækkun ALAT eftir þörfum, til að hafa stjórn á áhrifum á lifur og koma í veg fyrir eða milda mögulega minnkun á tjáningu víxlgensins.

Við ákvörðun á ábendingu og tímasetningu gjafar valoctocogen roxaparvovecs fyrir einstaka sjúklinga skulu lækna- r tryggja að sjúklingurinn geti verið til staðar til að hægt sé að fylgjast vel með breytum úr lifrarprófunum og virkni storkupáttar VIII eftir gjöf og staðfesta að áhættan sem fylgir meðferð með barksterum sé viðunandi fyrir viðkomandi sjúkling. Takmörkuð reynsla er af meðferðaráætlunum með öðrum ónæmisbælandi lyfjum (sjá kafla 4.8).

### Mælingar á storkupætti VIII

Virkni storkupáttar VIII sem ROCTAVIAN myndar í plasma manna er meiri ef hún er mæld með eins stigs storkunarprófi (*one-stage clotting assays*, OSA) en litmyndandi hvarfefnagreiningu (*chromogenic substrate assays*, CSA). Í klínískum rannsóknum var mikil fylgni milli virkni storkupáttar VIII í storkunarprófi og litmyndandi hvarfefnagreiningu á öllu niðurstöðubili hvarrar greiningar. Við reglulegt klínískt eftirlit með virknigildum storkupáttar VIII má nota hvort prófið sem er. Út frá niðurstöðum klínískra rannsókna er hægt að áætla að umreiknistuðull prófanna sé: Storkunarpróf = 1,5 × litmyndandi hvarfefnagreining. Til dæmis gefur 50 a.e./dl virknigildi storkupáttar VIII með litmyndandi hvarfefnagreiningu gildið 75 a.e./dl með storkunarprófi. Í klínískum rannsóknum voru gerð eftirtalin miðlæg rannsóknastofupróf: ellagínsýra fyrir eins stigs storkunarpróf (svipaðar niðurstöður fengust fyrir kísil og kaólin) og storkupáttur IX úr nautgripum fyrir litmyndandi hvarfefnagreiningu (svipaðar niðurstöður fengust fyrir storkupátt IX úr mönnum).

Þegar skipt er úr blæðingarlyfjum (t.d. emicizumabi) fyrir meðferð með valoctocogen roxaparvoveci skulu lækna- r kynna sér viðeigandi lyfjaupplýsingar til að forðast hugsanlega truflun á virknimælingu storkupáttar VIII á aðlögunartímabilinu.

## Eftirlit með lifrarstarfsemi og storkupætti VIII

Á fyrsta árinu eftir gjöf ROCTAVIAN er tilgangur eftirlits með lifrarstarfsemi og storkupáttar VIII að greina hækkunir á ALAT, en þeim getur fylgt minnkun á virkni storkupáttar VIII og getur bent til þess að hefja þurfi meðferð með barksterum (sjá kafla 4.2 og 4.8). Eftir fyrsta ár lyfjagjafar er eftirliti með lifrarstarfsemi og storkupætti VIII til að meta ástand lifrar og hættu á blæðingu með reglulegum hætti.

Áður en ROCTAVIAN er gefið skal meta upphafsástandi lifrar (þ. á m. með lifrarprófum innan 3 mánaða og nýlegu mati á bandvefsmyndun með annaðhvort myndgreiningu á borð við ómskoðun (elastography) eða mati á rannsóknarstofu innan 6 mánaða). Íhuga skal að gera að minnsta kosti tvær mælingar á ALAT fyrir lyfjagjöf eða nota meðaltal fyrri mælinga á ALAT til að ákvarða upphafsgildi ALAT. Ráðlagt er að meta lifrarstarfsemi með fjölfaglegri aðferð með aðkomu lifrarlæknis til að aðlaga eftirlitið sem best að ástandi viðkomandi sjúklings.

Ráðlagt er að nota sömu rannsóknarstofu fyrir lifrarpróf í upphafi og við eftirlit (þegar það er hægt), sérstaklega þegar ákvarðanir eru teknar um meðferð með barksterum, til að draga úr áhrifum af breytileika milli rannsóknarstofa.

Eftir lyfjagjöf skal fylgjast með gildum ALAT og virknigildum storkupáttar VIII í samræmi við töflu 2. Til að auðvelda túlkun á niðurstöðum um ALAT skal samhliða eftirliti með ALAT hafa eftirlit með aspartatamínótransferasa (ASAT) og kreatínfosfókínasa (CPK) til að útiloka megi aðrar orsakir hækkana á ALAT (þ. á m. lyf eða efni sem geta haft eituráhrif á lifur, áfengisneyslu eða áreynslumiklar æfingar). Hefja má meðferð með barksterum, allt eftir hækkuðum gildum ALAT hjá sjúklingnum (sjá „Meðferð með barksterum“). Mælt er með því að hafa vikulegt eftirlit, eftir klínískum ábendingum, þegar skammtar barkstera eru minnkaðir.

Tryggja skal að sjúklingurinn geti verið til staðar til að hægt sé að fylgjast vel með breytum úr lifrarprófunum og virkni storkupáttar VIII eftir gjöf.

**Tafla 2: Eftirlit með lifrarstarfsemi og virkni storkupáttar VIII**

	<b>Mælingar</b>	<b>Tímarammi</b>	<b>Tíðni eftirlits<sup>a</sup></b>
<b>Fyrir lyfjagjöf</b>	Lifrarpróf	Innan 3 mánaða fyrir innrennsli	Upphafsmæling
	Nýlegt mat á bandvefsmyndun	Innan 6 mánaða fyrir innrennsli	
<b>Eftir lyfjagjöf</b>	ALAT og virkni storkupáttar VIII <sup>b</sup>	Fyrstu 26 vikurnar	Vikulega
		Vikur 26 til 52 (ár 1)	Á 2 til 4 vikna fresti
		Ár 1 til loka árs 2	<ul style="list-style-type: none"><li>Á þriggja mánaða fresti fyrir sjúklinga með virknigildi storkupáttar VIII &gt; 5 a.e./dl</li><li>Íhuga skal að viðhafa tíðara eftirlit með sjúklingum með virknigildi storkupáttar VIII ≤ 5 a.e./dl og meta stöðugleika gilda storkupáttar VIII og upplýsingar um blæðingar.</li></ul>

	Mælingar	Tímarammi	Tíðni eftirlits <sup>a</sup>
		Eftir ár 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Á sex mánaða fresti fyrir sjúklinga með virkni storkupáttar VIII &gt; 5 a.e./dl</li> <li>Íhuga skal að viðhafa tíðara eftirlit með sjúklingum með virknigildi storkupáttar VIII ≤ 5 a.e./dl og meta stöðugleika gilda storkupáttar VIII og upplýsingar um blæðingar.</li> </ul>

<sup>a</sup> Mælt er með því að hafa vikulegt eftirlit, og eftir klínískum ábendingum, þegar skammtar barkstera eru minnkaðir. Ástæða getur verið til að aðlaga einnig tíðni eftirlits eftir aðstæðum hvers einstaklings.

<sup>b</sup> Samhliða eftirliti með ALAT skal hafa eftirlit með ASAT og kreatínfosfókínasa til að útiloka aðrar orsakir hækkana á ALAT (þ. á m. lyf eða efni sem geta haft eituráhrif á lifur, áfengisneyslu eða áreynslumiklar æfingar).

Ef sjúklingur hefur aftur fyrirbyggjandi notkun með þykkni sem inniheldur storkupátt VIII/blæðingarlyf skal íhuga að viðhafa eftirfarandi eftirlit og meðhöndlun í samræmi við leiðbeiningar þessara lyfja. Árlegar heilsufarsskoðanir skulu fela í sér lifrarpróf.

### Breytileiki virkni storkupáttar VIII

Breytileiki virknigilda fyrir storkupátt VIII milli sjúklinga sást eftir gjöf en ekki greindust neindir mögulegir orsakabættir breytileikans. Í rannsókn 270-301 var ekki hægt að útskýra breytileika milli sjúklinga með einkennum sjúklinga í upphafi, lýðfræðilega eða öðrum forspárgildum. Virknigildi storkupáttar VIII gætu verið lág hjá sumum sjúklingum eftir meðferð með ROCTAVIAN en þeir gætu enn notið klíníks ávinnings vegna minni þarfar á utanaðkomandi storkupætti VIII og minnkaðri árlegri tíðni blæðinga. Tilhneiging til lægri virknigilda storkupáttar VIII sást hjá þeldökkum sjúklingum í rannsóknarþýðinu. Vegna þess hve lítið úrtakið var, takmarkaðs fjölda staða sem skráðu þeldökka sjúklinga miðað við heildarþýðið, mögulegra truflandi þátta og margra eftirágreininga (e. post-hoc) nægði þessi tilhneiging ekki til að draga mikilvægar ályktanir af muni á svörunartíðni út frá kynþætti eða öðrum þáttum sem hefðu áhrif á tjáningu storkupáttar VIII eftir innrennsli valoctocogen roxaparvovecs. Þrátt fyrir mun á virknigildum storkupáttar VIII var árleg blæðingatíðni og notkun storkupáttar VIII svipuð á milli kynþátta.

### Meðferð með barksterum

Í rannsókn 270-301 voru barksterar gefnir þegar hækkunir sáust á ALAT til að draga úr mögulegum bólguviðbrögðum og hugsanlega tengdri minnkun á tjáningu storkupáttar VIII. Ráðlögð meðferð með barksterum er byggð á fyrirliggjandi klínískri reynslu. Ráðlagt er að kynna sér lyfjaupplýsingar um öryggi og nauðsynlegar varúðarráðstafanir fyrir barksteralyf.

Ef ALAT sjúklings hækkar umfram  $1,5 \times$  upphafsgildi (sjá skilgreiningu á upphafsgildi að ofan í „Eftirlit með lifrarstarfsemi og storkupætti VIII“) eða umfram eðlileg efri mörk er ráðlagt að meta aðrar mögulegar orsakir hækkunar ALAT (þar á meðal lyf eða efni sem geta haft eituráhrif á lifur, áfengisneyslu eða áreynslumiklar æfingar). Íhuga skal að endurtaka prófanir á ALAT á rannsóknarstofu innan 24 til 48 klukkustunda og, ef klínískar ábendingar eru fyrir slíku, gera aðrar prófanir til að útiloka aðrar orsakir, sjá kafla 4.5. Ef engin önnur orsök finnst fyrir hækkun ALAT skal strax hefja meðferð með barksterum með inntöku á 60 mg daglegum skammti af prednisóni (eða jafngildum skammti af öðrum barkstera) í 2 vikur. Minnka má daglegan skammt barkstera í þrepum í samræmi við töflu 3. Sjúklingar með upphafsgildi ALAT á milli > eðlileg efri mörk og  $1,25 \times$  eðlileg efri mörk skulu hefja meðferð með barksterum samkvæmt töflu 3 ef hækkun ALAT er meiri en  $1,5 \times$  upphafsgildi.

Hjá þeim sjúklingum sem virknigildi storkupáttar VIII náðu ekki að minnsta kosti 5 a.e./dl innan 5 mánaða bætti gjöf barkstera ekki tjáningu storkupáttar VIII. Takmarkaður ávinningur er af því að hefja eða lengja meðferð í meira en 5 mánuði hjá þessum sjúklingahópi nema til að meðhöndla marktækar hækkunir á ALAT eða ef áhyggjur eru af ástandi lifrarinnar.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um ávinning þess að hefja nýja meðferð með barkstera eftir fyrsta árið sem ROCTAVIAN er gefið.

**Tafla 3: Ráðlögð meðferð með barkstera vegna hækkana á ALAT**

	<b>Áætlun (prednisón eða jafngildur skammtur annars barkstera)</b>
<b>Upphafsskammtur<sup>a</sup></b>	60 mg á dag í 2 vikur
<b>Minnkun í þrepum<sup>b</sup></b>	40 mg á dag í 3 vikur 30 mg á dag í 1 viku 20 mg á dag í 1 viku 10 mg á dag í 1 viku

<sup>a</sup> Ef ALAT heldur áfram að hækka eða hefur ekki náð betri gildum eftir 2 vikur skal auka skammtinn af barksterum í allt að 1,2 mg/kg eftir að aðrar orsakir hækkunar ALAT hafa verið útilokaðar.

<sup>b</sup> Byrja má að minnka skammta barkstera eftir 2 vikur ef gildi ALAT eru stöðug og/eða fyrr ef þau byrja að lækka. Aðlaga má skammtaminnkun að hverjum einstaklingi á grundvelli lifrarstarfsemi og að teknu tilliti til heilsufars sjúklingsins, þols gagnvart barksterum og möguleika á fráhrarfseinkennum.

Ef ekki má nota barkstera má íhuga aðra ónæmisbælandi meðferð. Ráðlagt er að meta lifrarstarfsemi með fjölfaglegri aðferð með aðkomu lifrarlæknis til að aðlaga meðferðina að öðrum barksterum og eftirlitið sem best að ástandi viðkomandi sjúklings. Læknar skulu einnig íhuga að hætta meðferð með barksterum ef þeir skila ekki árangri eða þolast ekki. Takmörkuð reynsla er af notkun annarra ónæmisbælandi lyfja (sjá kafla 4.8). Ef ALAT gildi hafa ekki lagast þrátt fyrir notkun á hámarksskammti af barkstera í 4 vikur og eru yfir  $3 \times$  eðlilegum efri mörkum má íhuga að nota önnur ónæmisbælandi lyf og einnig íhuga að gera frekari rannsóknir á öðrum orsökum hækkunar á ALAT.

Rannsóknir eru í gangi til að ákvarða bestu meðferðaráætlun með barksterum.

Meta skal ástand sjúklingsins fyrir meðferð með barksterum sem gæti staðið yfir í langan tíma. Tryggja skal að áhættan sem fylgir slíkri meðferð sé ásættanleg fyrir viðkomandi sjúkling.

#### Innrennslistengd viðbrögð

Viðbrögð tengd innrennsli valoctocogen roxaparoveci geta komið fram á margan hátt (svo sem í húð, slímhúð, öndunarferum, meltingarfærum, hjarta- og æðakerfi og með sótthita) og geta krafist minnkunar á innrennslisraða, stöðvun á innrennsli, inngríps með lyfjum og langvarandi eftirlits (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Hafa skal eftirlit með sjúklingum meðan á innrennsli stendur og að því loknu með tilliti til hugsanlegra bráðra viðbragða við innrennslinu (sjá kafla 4.8). Þegar sjúklingurinn er útskrifaður skal segja honum að leita til læknis ef ný eða endurtekin viðbrögð koma fram.

#### Hætta á blóðtappa

Aukin virkni storkupáttar VIII getur aukið fjölþætta einstaklingsbundna hættu sjúklings á blóðtappa í bláæðum og slagæðum. Engin reynsla er notkun hjá sjúklingum með viðeigandi sögu um blóðtappa/segarek í bláæð eða slagæð eða sögu um segamyndunarheigð.



Hækkanir á virknigildum storkupáttar VIII hafa komið fram hjá sumum sjúklingum allt að gildum sem eru hærri en 3 x eðlileg efri mörk (sjá kafla 4.8).

Fyrir og eftir gjöf valoctocogen roxaparvovecs skal meta áhættuþætti sjúklinga að því er varðar segamyndun og almenna áhættuþætti fyrir hjarta- og æðakerfi. Veita skal sjúklingum ráðleggingar í samræmi við ástand hvers sjúklings út frá virknigildum storkupáttar VIII. Sjúklingar skulu leita tafarlaust til læknis ef þeir verða varir við teikn eða einkenni segamyndunar.

#### Notkun getnaðarvarna vegna losunar DNA víxlgens í sæði

Upplýsa skal karlkyns sjúklinga um nauðsyn þess að þeir og kvenkyns makar þeirra á barneignaraldri noti getnaðarvarnir (sjá kafla 4.6).

#### Blóðgjöf eða gjöf líffæra, líkamsvefja eða frumna

Reynslu skortir af gjöf blóðs eða líffæra, líkamsvefja og frumna til líffæraígræðslu eftir genameðferð sem byggir á adenotengdri veirufurju. Því mega sjúklingar sem fá lyfið ekki gefa blóð eða líffæri, líkamsvefi eða frumur til líffæraígræðslu. Þessar upplýsingar koma fram á sjúklingakorti sem afhenda skal sjúklingnum eftir meðferð.

#### Sjúklingar með veikt ónæmiskerfi

Engir sjúklingar með veikt ónæmiskerfi, þ.m.t. sjúklingar sem gengust undir ónæmisbælandi meðferð innan 30 daga fyrir valoctocogen roxaparvovec innrennsli, voru skráðir í forskráðar klínískar rannsóknir. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun lyfsins hjá þessum sjúklingum. Notkun lyfsins fyrir sjúklinga með veikt ónæmiskerfi skal byggja á mati læknisins sem ávísar því að teknu tilliti til almenns heilsufars sjúklingsins og möguleikanum á notkun barkstera eftir meðferð með valoctocogen roxaparvoveci.

#### HIV-jákvæðir sjúklingar

Aðeins nokkrir HIV-sýktir sjúklingar hafa verið meðhöndlaðir með valoctocogen roxaparvoveci í klínísku rannsóknunum. Hjá einum þeirra hækkuðu ensímgildi í lifur, sem bendir til milliverkunar við efavírenz í HIV-meðferð sjúklingsins. Þar sem hætta á eituráhrifum á lifur og/eða áhrifum á tjáningu storkupáttar VIII skal meta núverandi andretróveirumeðferð HIV-jákvæðs sjúklings vandlega áður en meðferð er hafin og eftir meðferð með valoctocogen roxaparvoveci. Hafa skal samráð við lækninn sem meðhöndlar HIV-sýkinguna til að meta hvort meðferð sem hefur minni eituráhrif á lifur gæti verið í boði og henti fyrir sjúklinginn og, ef ábending er til staðar, skipta yfir í nýja andretróveirumeðferð þegar mögulegt er (sjá kafla 4.5).

#### Sjúklingar með virkar sýkingar

Engin reynsla er af gjöf ROCTAVIAN til sjúklinga með bráðar sýkingar (svo sem bráðar öndunarferasýkingar eða bráða lifrabólgu) eða ómeðhöndlaðar, langvinnar sýkingar (svo sem langvinna virka lifrabólgu B). Mögulegt er að slíkar sýkingar hafi áhrif á svörun við valoctocogen roxaparvoveci og minnki verkun þess og/eða valdi aukaverkunum. Þess vegna má ekki gefa lyfið sjúklingum með slíkar sýkingar (sjá kafla 4.3). Ef merki eða einkenni bráðra eða ómeðhöndlaðra, langvinnra virkra sýkinga koma upp verður að fresta meðferðinni þar til sýkingin hefur lagst eða stjórnað næst á henni.

#### Sjúklingar með hemla gegn storkuþætti VIII, eftirlit með hemlum

Sjúklingar sem hafa eða höfðu áður haft hemla gegn storkuþætti VIII (hlutleysandi mótefni) voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknunum. Ekki er vitað hvort eða að hvaða marki slíkir hemlar hafa áhrif á öryggi eða verkun valoctocogen roxaparvovecs.

Allir sjúklingar voru neikvæðir fyrir hemlum gegn storkubætti VIII á öllum tímupunktum sem voru metnir eftir innrennsli.

ROCTAVIAN er ekki ætlað til notkunar handa sjúklingum með sögu um hemla gegn storkubætti VIII.

Eftir gjöf valoctocogen roxaparvovecs skal hafa eftirlit með þróun hemla gegn storkubætti VIII með viðeigandi klínískum athugunum og rannsóknastofuprófunum.

#### Notkun á þykknun með storkubætti VIII eða blæðingarlyfjum eftir meðferð með valoctocogen roxaparvoveci

Eftir gjöf valoctocogen roxaparvovecs:

- Nota skal þykkni storkubáttar VIII/blæðingarlyf í tilfelli ífarandi aðgerða, skurðaðgerða, meiðsla eða blæðinga, í samræmi við gildandi leiðbeiningar um meðhöndlun dreyrasyki, og á grundvelli virknigilda fyrir storkubátt VIII hjá sjúklingnum á hverjum tíma.
- Ef virknigildi storkubáttar VIII hjá sjúklingnum eru stöðugt fyrir neðan 5 a.e./dl og sjúklingur hefur fengið endurtekna sjálfsprottnar blæðingar skulu lækna-ir ihuga að nota þykkni storkubáttar VIII/blæðingarlyf til að lágmarka slíkar blæðingar, í samræmi við gildandi leiðbeiningar um meðhöndlun dreyrasyki. Meðhöndla skal liði í samræmi við viðeigandi meðferðarleiðbeiningar.

#### Endurtekin meðferð og áhrif á aðrar AAV-miðlaðar meðferðir

Ekki er enn vitað hvort eða við hvaða aðstæður endurtaka má meðferð með valoctocogen roxaparvoveci og að hvaða leyti víxlverkandi mótefni gætu haft áhrif á hjúp AAV-genaferja, sem aðrar genameðferðir nota, og hugsanlega haft áhrif á verkun þeirra.

#### Hætta á illkynjun vegna innlimunar genaferju

Greining á innlimunarstað var gerð með sýnum úr lifur 5 sjúklinga sem fengu meðferð með ROCTAVIAN í klínískum rannsóknum. Sýni voru tekin u.þ.b. 0,5-4,1 ári eftir skammtagjöf. Innlimun genaferju í DNA í genamengi manna sást í öllum sýnum.

ROCTAVIAN getur einnig skotið sér inn í DNA annarra frumna manna (eins og sást í DNA-sýnum úr vangakirtli eins sjúklings sem var meðhöndlaður með ROCTAVIAN í klínískri rannsókn). Klínískt vægi einstakra innlimunarátvika er óþekkt eins og er en vitað er að einstök innlimunarátvik gætu hugsanlega stuðlað að hættu á illkynjun (sjá kafla 5.3).

Enn sem komið er hefur ekki verið greint frá illkynjun í tengslum við meðferð með ROCTAVIAN. Ef æxli myndast skal hafa samband við markaðsleyfishafa til að fá leiðbeiningar um töku sýnis úr sjúklingnum á innlimunarstað til greiningar.

#### Langtímaeftirfylgni

Gert er ráð fyrir því að sjúklingar verði skráðir í skrá fyrir eftirfylgni með sjúklingum með dreyrasyki í 15 ár, til að staðfesta langtíma-er kun og öryggi þessarar genameðferðar.

#### Natríuminnihald

Lyfið inniheldur 29 mg af natríum í hverju hettuglasi sem jafngildir 1,5% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Áður en valoctocogen roxaparvovec er gefið þarf að skoða hvaða lyf sjúklingurinn notar til að kanna hvort breyta þurfi notkun þeirra til að koma í veg fyrir mögulegar milliverkanir sem lýst er í þessum kafla.

Fylgjast skal með samhliða lyfjanotkun sjúklunga eftir gjöf valoctocogen roxaparovecs, sérstaklega á fyrsta árinu, og meta þörfina á að breyta lyfjum sem notuð eru samhliða út frá ástandi lifrar sjúklingsins og áhættu. Þegar byrjað er að nota nýtt lyf er ráðlagt að hafa náðið eftirlit með gildum ALAT og virknigildi storkuþáttar VIII (t.d. vikulega eða á 2 vikna fresti fyrsta mánuðinn) til að meta hugsanleg áhrif á bæði þessi gildi.

Ekki hafa verið gerðar neinar *in vivo* rannsóknir á milliverkunum.

#### Lyf eða efni sem hafa eituráhrif á lifur

Gæta skal varúðar við notkun lyfja eða efna sem hafa eituráhrif á lifur. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun valoctocogen roxaparovecs við þessar kringumstæður (sjá kafla 4.4).

Áður en valoctocogen roxaparovec er gefið sjúklingum sem nota lyf sem geta haft eituráhrif á lifur eða sjúklingum sem nota önnur efni sem hafa eituráhrif á lifur (þ.m.t. áfengi, jurtalyf og fæðubótarefni sem gætu haft eituráhrif á lifur) og þegar ákveðið er hvort slík efni séu ásættanleg eftir meðferð með valoctocogen roxaparoveci skulu læknar hafa í huga að þau gætu minnkað verkun valoctocogen roxaparovecs og aukið hættu á enn alvarlegri áhrifum á lifur, sérstaklega á fyrsta árinu eftir gjöf valoctocogen roxaparovecs (sjá kafla 4.4).

#### Ísótretínóín

Hjá einum sjúklingi greindist minnkuð virkni storkuþáttar VIII án hækkana á ALAT eftir að meðferð með altæku ísótretínóíni var hafin eftir innrennsli valoctocogen roxaparovecs; virkni storkuþáttar VIII var 75 a.e./dl í viku 60 og minnkaði tímabundið niður í <3 a.e./dl í viku 64 eftir að meðferð með ísótretínóíni hafði verið hafin. Eftir að notkun ísótretínóíns var hætt í viku 72 lagaðist virkni storkuþáttar VIII aftur og fór í 46 a.e./dl í viku 122. *In vitro* rannsókn á lifrarfrumum manna sem einangraðar voru úr lifrarvef (e. primary hepatocytes) gaf til kynna að ísótretínóín bældi tjáningu storkuþáttar VIII óháð eituráhrifum á lifur. Ekki er mælt með ísótretínóíni fyrir sjúklunga sem hafa gagn af valoctocogen roxaparoveci.

#### Efavírenz

Hjá einum HIV-jákvæðum sjúklingi sem var á andretróveirumeðferð sem samanstóð af efavírenzi, lamivúdíni og tenófóvíri komu fram einkennalausar hækkningar á ALAT, ASAT og GGT á 3. stigi CTCAE-kvarðans (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) (>5,0 × eðlileg efri mörk) og hækkun á gallrauða í sermi á 1. stigi (> eðlileg efri mörk og allt að 1,5 × eðlileg efri mörk) í viku 4, sem bendir til milliverkunar við efavírenz (sjá kafla 4.4). Viðbrögðin svöruðu ekki meðferð með barksterum en svöruðu stöðvun meðferðar með efavírenzi og gengu til baka eftir að andretróveirumeðferð var breytt í meðferð án efavírens. Sjúklingurinn var síðar aftur settur á fyrirbyggjandi meðferð með þykkni með utanaðkomandi storkuþætti VIII/blæðingarlyfjum. *In vitro* rannsókn á lifrarfrumum manna sem einangraðar voru úr lifrarvef (e. primary hepatocytes) gaf til kynna að efavírenz bældi tjáningu storkuþáttar VIII óháð eituráhrifum á lifur. Ekki er mælt með efavírenzi fyrir sjúklunga sem hafa gagn af valoctocogen roxaparoveci. Íhuga skal að veita meðferð sem ekki inniheldur efavírenz.

#### Milliverkanir við lyf sem geta minnkað eða aukið plasmabéttni barkstera

Lyf sem geta minnkað eða aukið plasmabéttni barkstera (t.d. efni sem örva eða hamla cýtókrómi P450 3A4) geta minnkað verkun meðferðar með barksterum eða aukið aukaverkanir hennar (sjá kafla 4.4).

## Bólusetningar

Fyrir innrennsli valoctocogen roxaparovecs skal tryggja að sjúklingurinn hafi fengið nýjustu bólusetningar. Aðlaga gæti þurft bólusetningaráætlun sjúklingsins að samhliða ónæmistemprandi meðferð (sjá kafla 4.4). Ekki skal gefa sjúklingum lifandi bóluefni á meðan þeir eru á ónæmistemprandi meðferð.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Konur sem geta orðið þungaðar

Engar sérstakar rannsóknir hafa verið gerðar á frjósemi dýra/fósturvísnum til að staðfesta hvort notkun hjá konum sem geta orðið þungaðar og á meðgöngu geti verið skaðleg fyrir nýbura (fræðileg hætta á innlimun veirufurju í fósturfrumur með smiti frá móður til barnsins (vertical transmission)). Enn fremur liggja engar upplýsingar fyrir til að hægt sé að ráðleggja um tiltekna tímallengd fyrir notkun kvenna sem geta orðið þungaðar á getnaðarvörnum. Þess vegna er ROCTAVIAN ekki ætlað til notkunar handa konum sem geta orðið þungaðar.

#### Getnaðarvarnir eftir lyfjagjöf hjá körlum

Í klínískum rannsóknum greindist DNA víxlgens tímabundið í sæði eftir gjöf ROCTAVIAN (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Næstu 6 mánuði eftir gjöf ROCTAVIAN

- verða sjúklingar sem geta getið barn og eru meðhöndlaðir og kvenkyns makar þeirra sem geta orðið þungaðir að forðast eða fresta þungun með því að nota tvær tegundir hindrandi getnaðarvarna og
- karlar mega ekki gefa sæði.

#### Meðganga

Ekki er reynsla af notkun þessa lyfs á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum varðandi eiturvekanir á æxlun hafa ekki verið gerðar fyrir ROCTAVIAN. Ekki er vitað hvort lyfið geti valdið fósturskaða ef það er gefið þunguðum konum eða hvort það getur haft áhrif á æxlunargetu. Ekki má nota ROCTAVIAN á meðgöngu.

#### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort valoctocogen roxaparovec skilst út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir ungbörn. Konur með barn á brjósti mega ekki nota ROCTAVIAN.

#### Frjósemi

Engar forklínískar eða klínískar rannsóknir voru gerðar til að meta áhrif valoctocogen roxaparovecs á frjósemi, (sjá „Getnaðarvarnir eftir lyfjagjöf hjá körlum“).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Innrennsli valoctocogen roxaparovecs getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þar sem aukaverkanir á borð við tímabundna yfirliðstilfinningu, sundl, þreytu og höfuðverk hafa komið fram stuttu eftir gjöf valoctocogen roxaparovecs skal ráðleggja sjúklingum að gæta varúðar við akstur og notkun véla þar til þeir eru vissir um þeir fá ekki aukaverkanir af notkun lyfsins (sjá kafla 4.8).

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanir ROCTAVIAN voru hækkunir á ALAT (82%), ASAT (69%), LDH (57%) og CPK (44%), ógleði (37%) og höfuðverkur (35%).

### Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir eru byggðar á alls 141 sjúklingi úr rannsóknum 270-201 og 270-301 sem allir fengu  $6 \times 10^{13}$  vg/kg skammta í allt að 275 vikur (sjá kafla 5.1).

Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni. Tíðnin er flokkuð á eftirfarandi hátt: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

**Tafla 4: Tafla yfir aukaverkanir valoctocogen roxaparvovecs**

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Flensulík einkenni	Algengar
Blóð og eitlar	Virknigildi storkupáttar VIII fyrir ofan eðlileg efri mörk <sup>a</sup>	Mjög algengar
Ónæmiskerfi	Ofnæmisviðbrögð <sup>b</sup>	Algengar
Taugakerfi	Höfuðverkur	Mjög algengar
	Sundl <sup>b</sup>	Algengar
	Yfirliðstilfinning <sup>b</sup>	Sjaldgæfar
Hjarta	Blóðþrýstingshækkun <sup>b</sup>	Algengar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mæði <sup>b</sup>	Sjaldgæfar
Meltingarfæri	Ógleði, uppköst, kviðverkur, niðurgangur	Mjög algengar
	Meltingartruflanir	Algengar
Lifur og gall <sup>c</sup>	Hækkun gildi ALAT, ASAT, GGT, gallrauða og LDH	Mjög algengar
Húð og undirhúð	Útbrot <sup>d</sup> , kláði <sup>b</sup>	Algengar
Stoðkerfi og bandvefur	Hækkun á kreatínfosfókínasa (CPK)	Mjög algengar
	Vöðvaverkir	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta <sup>e</sup>	Mjög algengar
	Innrennslistengd viðbrögð <sup>f</sup>	Algengar

<sup>a</sup> Eitt eða fleiri tilvik virknigilda storkupáttar VIII  $> 170$  a.e./dl (eðlileg efri mörk litmyndandi hvarfnefnaagreiningar sem var notuð) eða  $> 150$  a.e./dl (eðlileg efri mörk eins stigs storkunarprófs sem var notað). Sjá lýsingu á völdum aukaverkunum.

<sup>b</sup> Telst aðeins vera aukaverkun fyrstu 48 klukkustundirnar eftir innrennsli.

<sup>c</sup> Endurspeglar óeðlilegar rannsóknaniðurstöður fyrir ofan eðlileg efri mörk.

<sup>d</sup> Útbrot á m.a. við um dröfnörðuútbrot og ofsakláða.

<sup>e</sup> Þreyta á m.a. við um svefnhöfuga og lasleika.

<sup>f</sup> Viðbrögð tengd innrennsli eiga m.a. við um húð, slímhúð og öndunarveg (þ.m.t. ofsakláði, kláði, dröfnuörðuútbrot, hnerri, hósti, mæði, nefrennsli, vot augu og erting í hálsi), meltingarfæri (þ.m.t. ógleði og niðurgangur), hjarta- og æðakerfi (þ.m.t. hækkaður blóðþrýstingur, lágþrýstingur, hraðtaktur og yfirliðstilfinning) og stoðkerfi (þ.m.t. vöðvaverkur og verkur í mjóbaki), auk sótthita, stírðleika og kuldahrolls.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### Innrennslistengd viðbrögð

Ellefu sjúklingar (8%, 11/141) fundu fyrir einum eða fleiri eftirfarandi innrennslistengdum viðbrögðum með einkennum á meðan innrennsli stóð yfir eða innan 6 klukkustunda eftir lok innrennslis: einkennum í húð, slímhúð og öndunarvegi (þ.m.t. ofsakláða, kláða, dröfnuörðuútbrotum, hnerra, hósta, mæði, nefrennsli, votum augum og ertingu í hálsi), einkennum í meltingarfærum (þ.m.t. ógleði og niðurgangi), einkennum í hjarta- og æðakerfi (þ.m.t. hækkuðum blóðþrýstingi, lágþrýstingi, hraðtakti og yfirliðstilfinningu) og einkennum í stoðkerfi (þ.m.t. vöðvaverkjum og verkjum í mjóbaki), auk sótthita, stífleika og kuldahrolls. Miðgildi tíma að upphafi einkenna var 1 klukkustund (bil: 0,25; 5,87) frá upphafi innrennslis og miðgildi lengdar var 1 klukkustund. Viðbrögð komu fram hjá fjórum sjúklingum meðan á innrennsli stóð. Ofnæmisviðbrögð á 3. stigi CTCAE-kvarðans komu fram hjá þremur þessara sjúklinga og gera þurfti tímabundið hlé á innrennsli og hefja innrennsli aftur með minni hraða. Allir sjúklingar sem sýndu innrennslistengd viðbrögð luku innrennslinu. Sjö af sjúklingunum 11 fengu eitt eða fleiri eftirfarandi lyfja: altæk andhistamín, barkstera, og/eða velgjuvarnandi lyf. Auk þess fékk 1 sjúklingur vökva í bláæð og adrenalín. Það leystist úr öllum innrennslistengdum viðbrögðum án afleiðinga.

#### Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa

Tafla 5 lýsir óeðlilegum niðurstöðum lifrarprófa eftir gjöf ROCTAVIAN. Hækkunum á ALAT er lýst frekar þar sem þeim getur fylgt minnkun á virkni storkuþáttar VIII og getur bent til þess að hefja þurfi meðferð með barksterum (sjá kafla 4.4).

**Tafla 5: Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa hjá sjúklingum sem fengu  $6 \times 10^{13}$  vg/kg ROCTAVIAN í rannsóknum 270-201 og 270-301**

	Fjöldi sjúklinga (%) N = 141
<b>Hækkun á ALAT &gt; eðlileg efri mörk</b>	116 (82%)
2. stig CTCAE-kvarðans <sup>a</sup>	29 (21%)
3. stig CTCAE-kvarðans <sup>b</sup>	12 (9%)
<b>Hækkun á ASAT &gt; eðlileg efri mörk<sup>c</sup></b>	97 (69%)
2. stig CTCAE-kvarðans <sup>a</sup>	16 (11%)
3. stig CTCAE-kvarðans <sup>b</sup>	9 (6%)
<b>Hækkun á GGT &gt; eðlileg efri mörk<sup>c</sup></b>	24 (17%)
2. stig CTCAE-kvarðans <sup>a</sup>	2 (1%)
3. stig CTCAE-kvarðans <sup>b</sup>	1 (1%)
<b>Hækkun á gallrauða &gt; eðlileg efri mörk<sup>c,d</sup></b>	18 (13%)
2. stig CTCAE-kvarðans <sup>e</sup>	5 (4%)
<b>Hækkun á LDH &gt; eðlileg efri mörk</b>	80 (57%)

<sup>a</sup> 2. stig CTCAE-kvarðans: > 3,0 og allt að  $5,0 \times$  eðlileg efri mörk

<sup>b</sup> 3. stig CTCAE-kvarðans: >  $5,0 \times$  eðlileg efri mörk

<sup>c</sup> Gildi fengin eftir upphafsgildi eru byggð á hæstu stigum á CTCAE-kvarða

<sup>d</sup> Engir sjúklingar voru með hækkunir á 3. stigi CTCAE-kvarðans

<sup>e</sup> 2. stig CTCAE-kvarðans: > 1,5 og allt að  $3,0 \times$  eðlileg efri mörk

### Hækkanir á ALAT

Fjörutíu og sex prósent hækkana á ALAT umfram eðlileg efri mörk áttu sér stað innan fyrstu 26 viknanna, 31% hækkana á ALAT áttu sér stað á vikum 27 til 52 og 23% þeirra áttu sér stað meira en 52 vikum eftir gjöf. Miðgildi tímalengdar hækkana ALAT umfram eðlileg efri mörk var 3 vikur. Hjá 95 af 141 sjúklingi (67%) voru tvö eða fleiri tilvik um hækkun á ALAT umfram eðlileg efri mörk.

Hjá tólf (9%) sjúklingum voru hækkanir ALAT af 3. stigi (alls 15 tilfelli). 3. stigs hækkanir á ALAT voru á bilinu 216 a.e./dl til 623 a.e./dl. Meirihluti 3. stigs hækkana á ALAT (73%) voru á fyrstu 26 vikunum, 3 (20%) voru á vikum 27 til 52 og 1 (7%) átti sér stað meira en 52 vikum eftir gjöf. Það leystist úr öllum 3. stigs hækkunum á ALAT með notkun barkstera, þar á meðal hjá 2 sjúklingum sem fengu metýlprednisólón í bláæð.

Hjá sjúklingunum þar sem hækkanir á ALAT voru umfram eðlileg efri mörk var miðgildi (bil) tíma að lækkun á ALAT (skilgreind sem fyrsta fall um a.m.k. 10 U/l eða ALAT ≤ eðlileg efri mörk) eftir nýja meðferð með barksterum eða hækkun á skammti barkstera 8 (2, 71) dagar.

### Notkun ónæmisbælandi lyfja til forvarnar eða til að milda hækkanir á ALAT

Í rannsókn 270-301 fengu 106 af 134 sjúklingum (79%) meðferð með barkstera (prednisón eða prednisólón) vegna hækkana á ALAT og miðgildi upphaf meðferðar eftir gjöf ROCTAVIAN var 8 vikur. Meirihluti þessara sjúklinga (93%; 99 af 106) byrjaði á meðferð með barksterum á fyrstu 26 vikunum, 6 sjúklingar (6%) byrjuðu á meðferð með barksterum í viku 26 til 52 og 1 sjúklingur byrjaði á meðferð með barksterum eftir 52 vikur. Bil fyrir tímasetningu á upphafi meðferðar með barkstera réðst af breytileika á tímasetningu fyrstu hækkunar á ALAT hjá sjúklingum og mismunandi viðmiðum um þröskuld ALAT fyrir upphaf meðferðar með barksterum, sem breyttust á meðan rannsókninni stóð. Miðgildi (bil) heildarlengdar notkunar barkstera (að meðtöldum endurteknum meðferðum) var 33 (3, 120) vikur. Einnig sáust lengri meðferðaráform með barksterum hjá sjúklingum sem ekki náðu virknigildi storkupáttar VIII > 5 a.e./dl (lítil svörum). Lenging meðferðar með barksterum leiddi ekki til marktæks ávinnings hvað varðar gildi storkupáttar VIII (sjá kafla 4.4).

Í rannsókn 270-301 fengu sjúklingar önnur ónæmisbælandi lyf en prednisón eða prednisólón vegna þess að barksterar þoldust ekki eða skiluðu ekki árangri. Hjá nítján (14%) sjúklingum voru gildi ALAT yfir ofan eðlileg efri mörk áður en önnur ónæmisbælandi lyf voru tekin. Þetta voru eitt eða fleiri af eftirfarandi lyfjum: takrólímus, mýcófénólat og búdesóníð. Metýlprednisólón var gefið 2 sjúklingum í bláæð vegna 3. stigs hækkunar á ALAT.

### Virknigildi storkupáttar VIII fyrir ofan eðlileg efri mörk

Í rannsóknum 270-201 og 270-301 sáust eitt eða fleiri tilvik virknigildis storkupáttar VIII yfir eðlilegum efri mörkum hjá einhverjum sjúklingum (sjá töflu 6 og kafla 4.4). Hjá tveimur sjúklingum voru virknigildi storkupáttar VIII tímabundið fyrir ofan mælimörk þess (> 463 a.e./dl fyrir litmyndandi hvarfefnagreiningu og > 500 a.e./dl fyrir storknunarpróf). Einn sjúklingur fékk enoxaparín sem varnandi meðferð við bláæðasegareki vegna áhættuþátta þess einstaka sjúklings. Hjá sex af 39 (15%) sjúklingum í rannsókn 270-301 en engum sjúklingi í rannsókn 270-201 voru virknigildi storkupáttar VIII ennþá fyrir ofan eðlileg efri mörk á þeim tímapunkti þegar gagnasöfnun var hætt.

**Tafla 6: Virknigildi storkupáttar VIII fyrir ofan eðlileg efri mörk<sup>a</sup>**

	Rannsókn 270-301 Þýði sem ætlunin var að meðhöndla (ITT population) (N = 134)		Rannsókn 270-201 Hópurinn $6 \times 10^{13}$ vg/kg (N = 7)	
	OSA	CSA	OSA	CSA
<b>Hlutfall sjúklinga n (%)</b>	39 (29%)	16 (12%)	4 (57%)	2 (29%)
<b>Tími að fyrstu mælingu storkupáttar VIII &gt; eðlileg efri mörk (vikur)</b>				
Meðaltal (staðalfrávik)	18,9 (24,1)	18,1 (6,0)	22,4 (8,5)	24,7 (4,9)
Miðgildi (bil)	13,6 (6,1; 158,0)	18,1 (8,3; 29,1)	20,1 (15,3; 34,1)	24,7 (21,3; 28,1)
<b>Tímalengd mælinga storkupáttar VIII &gt; eðlileg efri mörk (vikur)</b>				
Meðaltal (staðalfrávik)	31,5 (39,8)	25,8 (34,2)	34,8 (33,0)	2,4 (0,5)
Miðgildi (bil)	11,7 (0,1; 143,7)	13,5 (0,7; 111,9)	31,2 (2,3; 74,6)	2,4 (2,0; 2,7)

<sup>a</sup> Eðlileg efri mörk > 150 a.e./dl fyrir storknunarpróf (OSA) og > 170 a.e./dl fyrir litmyndandi hvarfefnagreiningu (CSA).

#### Ónæmissvörun

Í rannsóknum 270-201 og 270-301 þurftu allir sjúklingar sem fengu meðferð að fá neikvæða niðurstöðu fyrir mótEfni gegn AAV5 og neikvæða niðurstöðu (< 0,6 BU) fyrir hemla á storkupátt VIII við skimun með Nijmegen-aðlagðri Bethesda-greiningu eftir að lágmarki 150 daga útsetningu af uppbótarmeðferð með storkupætti VIII á ævinni (sjá kafla 4.1 og 4.4).

Eftir innrennsli ROCTAVIAN sýndu allir sjúklingar áfram neikvæða niðurstöðu fyrir hemla á storkupátt VIII á öllum tímáttum mats eftir innrennsli þegar gagnasöfnun var hætt.

Hjá öllum sjúklingum varð mótEfnavending og þeir mynduðu mótEfni gegn AAV5 innan 8 vikna frá gjöf. Meðaltal heildarmótEfnatíttra gegn AAV5 náði hámarki 36 vikum eftir gjöf og var stöðugt fram að síðasta tímáttum prófunar.

Sjúklingar sem fengu meðferð með ROCTAVIAN voru prófaðir fyrir ónæmissvörun frumna gagnvart veiruhjúp AAV5 og lyfi með víxlgeni storkupáttar VIII með IFN- $\gamma$  ELISpot-prófi. Sértek ónæmissvörun frumna gagnvart hjúpi AAV5 greindist frá viku 2 eftir gjöf skammts og minnkaði oft eða snéri aftur í neikvæða niðurstöðu á fyrstu 52 vikunum hjá meirihluta sjúklinga sem gögn lágu fyrir um.

Sértek svörun við storkupætti VIII greindist hjá færri einstaklingum, oft öðru hverju á stakstæðum tímáttum, og snéru aftur í neikvæða niðurstöðu hjá flestum sjúklingum. Ekki var hægt að sýna fram á tengingu milli ónæmissvörunar frumna við storkupætti VIII og ALAT eða virknimælinga á storkupætti VIII.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).



## 4.9 Ofskömmun

Engin reynsla er af innrennsli of stórs skammts fyrir slysi. Veita skal meðferð við einkennum og stuðningsmeðferð vegna ofskömmunar ef slíkt er talið nauðsynlegt. Ef stærri en ráðlagðir skammtar eru notaðir getur það leitt til hærri virknigilda storkupáttar VIII, sem tengist fræðilega aukinni hættu á segamyndunartilvikum.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: <Liggur ekki fyrir>, ATC-flokkur: <Liggur ekki fyrir>

#### Verkunarháttur

Valoctocogen roxaparovec er genameðferðarlyf sem er veirugenaferja úr adenótengdri veiru af sermigerð 5 (AAV5) og veldur því að tjáning B-hneppis er eytt úr SQ-formi raðbrigða storkupætti VIII úr mönnum (hFVIII-SQ) sem lýtur stjórn stýrisvæðis sem er sérhæft fyrir lifur. Tjád hFVIII-SQ kemur í stað storkupáttar VIII sem vantar fyrir virka blæðingarstöðvun. Eftir innrennsli valoctocogen roxaparovecs er DNA úr veiruférunni breytt *in vivo* þannig að það myndar víxlgenaepísóm í fullri lengd sem verða viðvarandi sem hin stöðugu DNA-form sem styðja langtímamyndun hFVIII-SQ.

#### Lyfhrif

Lyfhrif valoctocogen roxaparovecs voru metin út frá virknigildum storkupáttar VIII í blóðrás (sjá undirkaflann „Verkun og öryggi“ hér að neðan).

#### Verkun og öryggi

Verkun valoctocogen roxaparovecs eftir eitt innrennsli  $6 \times 10^{13}$  vg/kg í bláæð var metin í 3. stigs opinni eins arms rannsókn (rannsókn 270-301) með fullorðnum karlmönnum (18 ára og eldri) með svæsna dreyrasýki A (magn storkupáttar VIII  $\leq 1$  a.e./dl hjá sjúklingi). Sjúklingar höfðu fengið fyrirbyggjandi uppbótarmeðferð með storkupætti VIII í að minnsta kosti 12 mánuði áður en þeir voru skráðir í rannsóknina og fengu þykkni storkupáttar VIII.

Rannsóknin útilokaði sjúklinga með virka sýkingu af lifrabólgu B eða C, fyrri lifrarsýni sem sýndi verulega bandvefsmýndun (stig 3 eða 4 á Batts-Ludwig-kvarðanum eða jafngildi), staðfesta skorpulífur eða sögu um illkynjun í lifur. Að undanskilinni hækkun frá heildargildi gallrauða hjá 2 sjúklingum með Gilberts heilkenni voru gildi ALAT, ASAT, GGT, gallrauða og alkálíks fosfataa eðlileg eða undir  $1,25 \times$  eðlileg efri mörk í rannsókn 270-301. Greinanleg mótetni gegn AAV5 við skimun, virkar sýkingar og/eða saga um segamyndun/segarek í bláæð eða slagæð (fyrir utan sega sem tengist hollegg) eða þekkt segamyndunarhneigð voru skilyrði fyrir útilokun frá rannsókn 270-301. Sjúklingar með ónæmisbælingu (þ.m.t. sjúklingar á ónæmisbælandi lyfjum) voru útilokaðir. Sjá kafla 4.4.

Í rannsókn 270-301 fengu 134 sjúklingar (þýði sem ætlunin var að meðhöndla, ITT) á aldrinum 18 til 70 ára (miðgildi: 30 ár; 1 sjúklingur (0,7%) sem var  $\geq 65$  ára),  $6 \times 10^{13}$  vg/kg af ROCTAVIAN með eftirfylgni á bilinu 66 til 255 vikur (meðaltal: 173 vikur). Í þýðinu voru 72% hvítir (96 sjúklingar), 14% asískir (19 sjúklingar), 11% þeldökkir (15 sjúklingar) og 3% í hópnum „Annað“ eða ótilgreint. Eitt hundrað þrjátíu og tveir sjúklingar (132) voru HIV-neikvæðir (aðlagð þýði sem ætlunin var að meðhöndla; mITT). Eitt hundrað og tólf (112) sjúklingar tóku áður þátt í rannsókn án inngríps með framskyggri söfnun gagna um upphafsgildi í að minnsta kosti 6 mánuði fyrir innskráningu í rannsókn 270-301. Eitt hundrað og sex af sjúklingunum 134 byrjuðu aðeins á meðferð með barksterum vegna hækkana á ALAT (almennt var byrjað á 60 mg á dag og skammtar minnkaðir í þrepum þar á eftir); sjá kafla 4.8.

Aðalendapunktur verkunar var breyting á virkni storkuþáttar VIII í viku 104 eftir innrennsli ROCTAVIAN frá upphafsgildi (áætlað sem 1 a.e./dl) samkvæmt mælingu með litmyndandi hvarfefnagreiningu. Aukaendapunktur verkunar voru breyting frá upphafstíðni blæðinga á ári sem krafðist utanaðkomandi storkuþáttar VIII og árlegrar notkunar utanaðkomandi storkuþáttar VIII á tímabili varnandi meðferðar eftir notkun storkuþáttar VIII.

### Virgni storkuþáttar VIII

Virknigildi storkuþáttar VIII (a.e./dl) yfir tímabil eftir innrennsli ROCTAVIAN eru gefin upp í töflu 7 samkvæmt bæði litmyndandi hvarfefnagreiningu og eins stigs storknunarprófi. Í klínískum rannsóknum voru gerð eftirtalin miðlæg rannsóknarstofufróf: ellaginsýra fyrir eins stigs storknunarpróf (svipaðar niðurstöður fengust fyrir kísil og kaólin) og storkuþáttur IX úr nautgripum fyrir litmyndandi hvarfefnagreiningu (svipaðar niðurstöður fengust fyrir storkuþátt IX úr mönnum). Tímaferill virkni storkuþáttar VIII einkennist almennt af þriggja fasa svörun með hraðri aukningu á u.þ.b. fyrstu 6 mánuðunum og svo lækkun í fyrstu og því næst stígbundnari lækkun eftir það.

**Tafla 7: Virknigildi storkuþáttar VIII (a.e./dl) yfir tímabil hjá sjúklingum með svæsna dreyrasyki A<sup>a</sup> (þýði sem ætlunin er að meðhöndla; N = 134)**

Tímamunktur	Sjúklingar (n)	Virknigildi storkuþáttar VIII (a.e./dl) <sup>b</sup>	
		Litmyndandi hvarfefnagreining	Storknunarpróf
<b>Mánuður 6</b> Meðaltal (staðalfrávik) Miðgildi (bil)	134	52,6 (54,8) 38,1 (0; 367,3)	80,8 (79,5) 60,5 (1,8; 483,9)
<b>Mánuður 12</b> Meðaltal (staðalfrávik) Miðgildi (bil)	134	42,4 (45,3) 23,9 (0; 231,2)	63,4 (64,5) 40,2 (0; 311,1)
<b>Mánuður 18</b> Meðaltal (staðalfrávik) Miðgildi (bil)	134	26,1 (30,8) 13,2 (0; 167,9)	38,6 (44,1) 21,4 (0; 232,2)
<b>Mánuður 24</b> Meðaltal (staðalfrávik) Miðgildi (bil)	134	22,6 (32,9) 11,6 (0; 187,1)	35,4 (47,2) 21,3 (0; 271,3)
<b>Mánuður 36</b> Meðaltal (staðalfrávik) Miðgildi (bil)	134	18,2 (30,6) 8,2 (0; 217,7)	29,3 (43,3) 16,0 (0; 291,4)

<sup>a</sup> Sjúklingar með magn storkuþáttar VIII  $\leq 1$  a.e./dl, staðfest með sjúkrasögu.

<sup>b</sup> Samkvæmt miðgildi mælinga á virkni storkuþáttar VIII sem voru teknar í vikum 23 til 26 fyrir mánuð 6, vikum 49 til 52 fyrir mánuð 12, 4 vikna tímabili í kringum viku 76 fyrir mánuð 18, 4 vikna tímabili í kringum viku 104 fyrir mánuð 24 og 6 vikna tímabili í kringum viku 156 fyrir mánuð 36.

Hlutfall sjúklinga sem ná greinimarki virknigildis storkuþáttar VIII eftir ári kemur fram í töflu 8 samkvæmt bæði litmyndunar hvarfefnagreiningu og storknunarprófi. Meirihluti (95%) sjúklinga sem ná virknigildum storkuþáttar VIII  $\geq 5$  a.e./dl ná þeim innan 5 mánaða eftir innrennsli.

**Tafla 8: Sjúklingar sem ná greinimörkum (thresholds) fyrir virkni storkuþáttar VIII eftir ári (þýði sem ætlunin var að meðhöndla; N = 134)**

Greinimark virkni storkuþáttar VIII eftir prófi <sup>a</sup>	Ár 1 N = 134 n (%)	Ár 2 N = 134 n (%)	Ár 3 N = 134 n (%)
<b>Litmyndandi hvarfefnagreining</b>			
> 150 a.e./dl	7 (5%)	2 (1%)	2 (1%)
40 - $\leq$ 150 a.e./dl	42 (31%)	18 (13%)	12 (9%)

Greinimark virkni storkupáttar VIII eftir prófi <sup>a</sup>	Ár 1 N = 134 n (%)	Ár 2 N = 134 n (%)	Ár 3 N = 134 n (%)
15 - < 40 a.e./dl	46 (34%)	34 (25%)	26 (19%)
5 - < 15 a.e./dl	23 (17%)	45 (34%)	48 (36%)
3 - < 5 a.e./dl	3 (2%)	14 (10%)	13 (10%)
< 3 a.e./dl <sup>b</sup>	13 (10%)	21 (16%)	33 (25%)
<b>Storknunarpróf</b>			
> 150 a.e./dl	13 (10%)	5 (4%)	4 (3%)
40 - ≤ 150 a.e./dl	55 (41%)	31 (23%)	22 (16%)
15 - < 40 a.e./dl	43 (32%)	45 (34%)	45 (34%)
5 - < 15 a.e./dl	13 (10%)	31 (23%)	36 (27%)
1 - < 5 a.e./dl	8 (6%)	14 (10%)	15 (11%)
< 1 a.e./dl <sup>b</sup>	2 (1%)	8 (6%)	12 (9%)

<sup>a</sup> Samkvæmt miðgildi mælinga á virknigildum storkupáttar VIII sem voru teknar í vikum 49 til 52 fyrir ár 1, 4 vika tímabil í kringum viku 104 fyrir ár 2 og 6 vikna tímabil í kringum viku 156 fyrir ár 3.

<sup>b</sup> 3 a.e./dl eru neðri mörk magnmælingar með litmyndandi hvarfefnagreiningu og 1 a.e./dl eru neðri mörk magnmælingar með storknunarprófi.

### Tíðni blæðinga á ári og árleg notkun utanaðkomandi storkupáttar VIII

Í töflu 9 eru niðurstöður um blæðingar á ári og notkun utanaðkomandi storkupáttar VIII eftir meðferð með ROCTAVIAN í rannsókn 270-301 fyrir sjúklinga sem áður voru skráðir í rannsóknina án inngríps.

**Tafla 9: Tíðni blæðinga á ári og ársnotkun storkupáttar VIII við upphaf rannsóknar og eftir varnandi meðferð með storkupætti VIII**

		Rannsókn 270-301 Sjúklingar úr rannsókn án inngríps N = 112	
		Upphafsgildi	Tímabil eftir varnandi meðferð með storkupætti VIII
<b>Tímalengd gagnasöfnunar (vikur)</b>	Meðaltal (staðalfrávik)	36,5 (9,4)	159,7 (13,8)
	Miðgildi (bil)	32,9 (26; 68)	157,6 (91; 194)
<b>Tíðni blæðinga á ári (blæðingar/ár) fyrir blæðingar sem voru meðhöndlaðar með uppbótarmeðferð með utanaðkomandi storkupætti VIII</b>			
<b>Samtals<sup>a</sup></b>	Meðaltal (staðalfrávik)	4,8 (6,5)	0,8 (2,3)
	Miðgildi (bil)	2,8 (0; 33,1)	0 (0; 15,4)
	Breyting frá upphafsgildi		
	Meðaltal (SD) 95% öryggisbil		-4,0 (6,6) -5,2; -2,8
<b>Blæðingar í liðum</b>	Sjúklingar með 0 blæðingar	32%	61%
	Meðaltal (staðalfrávik)	2,8 (4,3)	0,5 (1,4)
	Miðgildi (bil)	1,4 (0; 23,1)	0 (0; 8,3)
<b>Endurteknar blæðingar í liðum<sup>b</sup></b>	Sjúklingar með 0 blæðingar	44%	74%
	Meðaltal (SD)	0,5 (1,6)	0,1 (0,6)
	Miðgildi (bil)	0 (0; 9,2)	0 (0; 6,2)
	Sjúklingar með 0 blæðingar	88%	94%
<b>Sjálfsprottnar blæðingar</b>	Meðaltal (staðalfrávik)	2,0 (3,5)	0,4 (1,2)
	Miðgildi (bil)	0 (0; 21,3)	0 (0; 8,6)

		<b>Rannsókn 270-301</b>	
		<b>Sjúklingar úr rannsókn án inngríps</b> N = 112	
		<b>Upphafsgildi</b>	<b>Tímabil eftir varnandi meðferð með storkupætti VIII</b>
Sjúklingar með 0 blæðingar		55%	75%
<b>Árleg notkun storkupáttar VIII</b>			
<b>Innrennslis hraði (innrennsli/ár)</b>	Meðaltal (staðalfrávik)	135,9 (52,0)	4,5 (12,8)
	Miðgildi (bil)	128,6 (39,5; 363,8)	0,3 (0; 92,0)
	Breyting frá upphafsgildi Meðaltal (staðalfrávik) 95% öryggisbil <sup>b</sup>	-131,4 (52,0) -141,1; -121,6	
<b>Nýtingarhraði (a.e./kg/ár)</b>	Meðaltal (staðalfrávik)	3.961 (1.751)	125 (316)
	Miðgildi (bil)	3.754 (1.296; 11.251)	11 (0; 2.045)
	Breyting frá upphafsgildi Meðaltal (staðalfrávik) 95% öryggisbil <sup>b</sup>	-3.836 (1.777) -4.169; -3.504	
<b>Sjúklingar sem ekki hafa fengið innrennsli með storkupætti VIII</b>		0%	41%

<sup>a</sup> Blæðingar vegna skurðaðgerða/aðgerða ekki taldar með.

<sup>b</sup> Upphafsgildi liða, samkvæmt mati rannsakanda, með endurteknum blæðingum voru skráð við skimun.

Í rannsókn 270-301 fyrir sjúklinga sem áður voru skráðir í rannsóknina án inngríps fengu 82% (92/112), 84% (94/112) og 75% (82/110) sjúklinga núll blæðingar sem þörfuðust meðferðar á árum 1, 2 og 3, í sömu röð. Sjötíu og sex prósent (76%; 85/112), 73% (82/112) og 58% (64/110) sjúklinga fengu núll innrennsli með storkupætti VIII á árum 1, 2 og 3, í sömu röð.

Í rannsókn 270-301 (þýði sem ætlunin var að meðhöndla) var tíðni blæðinga á ári þ.e. blæðinga sem voru meðhöndlaðar með uppbótarmeðferð með utanaðkomandi storkupætti VIII [miðgildi (bil): 0 (0; 15,4) blæðingar á ári] og árleg notkun storkupáttar VIII [miðgildi (bil): 0,6 (0; 92,0) innrennsli á ári] svipuð og hjá sjúklingum sem áður voru skráðir í rannsóknina án inngríps sem lýst er í töflu 9 fyrir tímabil varnandi meðferðar eftir notkun storkupáttar VIII eftir meðferð með ROCTAVIAN. Miðgildi (bil) tímans fram að lokum fyrirbyggjandi notkunar þykknis storkupáttar VIII var 4 vikur (0,1; 16,7 vikur) og hættu 130 af 134 sjúklingum notkun innan 8 vikna.

124 af 134 sjúklingum (93%) héldu áfram án fyrirbyggjandi meðferðar eftir ROCTAVIAN við lok árs 3; 10 sjúklingar fóru aftur á samfellda meðferð með þykni storkupáttar VIII/öðrum blæðingarlyfjum á þessu tímabili. Yfir allan eftirfylgnitímamann fóru 17 sjúklingar á einhverjum tímamarki til baka yfir í að fá samfellda fyrirbyggjandi meðferð með þykni storkupáttar VIII/öðrum blæðingarlyfjum eins og skilgreint var í rannsóknaráætlun (bil: 58, 232 vikur).

### Langtímaáhrif

Upplýsingar um varanleika meðferðar eru á þessu stigi enn takmarkaðar. Upplýsingar um varanleika í að minnsta kosti 3 ár liggja fyrir í rannsókn 270-301. Auk þess liggja fyrir upplýsingar um eftirfylgni 7 sjúklinga í 5 ár sem fá  $6 \times 10^{13}$  vg/kg ráðlagðan skammt í rannsókn 270-201 og sjúklingarnir sýna áfram klínískt mikilvæga svörun við meðferðinni.

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á ROCTAVIAN hjá einum eða fleiri undirhópum barna við dreyrasýki A (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## Skilyrt samþykki

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Þetta þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

## **5.2 Lyfjahvörf**

DNA-gildi víxlgens (heildarmagn DNA-genaferju) valoctocogen roxaparovecs í ýmsum líkamsvefjum (metin í forklínískum rannsóknum), blóði og útskilnaður stoðefnis (matrix) var ákvarður með meginlegu prófi á fjölliðukeðjuharfi (qPCR). Þetta próf er næmt fyrir DNA víxlgeni, þ.m.t. brotum af niðurbrotu DNA. Það sýnir ekki hvort DNA er til staðar í veiruhjúp genaferju, í frumum eða í vökvaþasa stoðefnisins (t.d. plasma, sæðisvökva) eða hvort ósködduð genaferja sé til staðar. Losun plasma og sæðisstoðefnis var rannsökuð enn frekar með mælingu á hjúpaðri DNA-genaferju (mögulega smitandi) með meginlegu PCR-prófi með ónæmisútfellingu í rannsóknum 270-201 og 270-301.

### Klínísk lyfjahvörf og losun (shedding)

Gjöf ROCTAVIAN leiddi til greinanlegrar DNA genaferju í blóði og öll losuð stoðefni voru metin og sást mest þéttni 1 til 9 dögum eftir gjöf. Mest þéttni DNA genaferju sást í blóði og því næst munnvatni, sæði, hægðum og þvagi. Mesta þéttni sem hingað til hefur sést í blóði í rannsóknum 270-201 og 270-301 var  $2 \times 10^{11}$  vg/ml. Hámarksþéttni sem sást í einhverju af úrgangsefnum var  $1 \times 10^{10}$  vg/ml. Eftir að hámark næst í stoðefni minnkar þéttni DNA víxlgens stöðugt.

Hjá 141 sjúklingi sem hægt var að meta úr rannsóknum 270-201 og 270-301 greindist veiruhjúpuð (mögulega smitandi) DNA genaferja í plasma allt að 10 vikum eftir gjöf ROCTAVIAN.

Hjá öllum 140 sjúklingunum sem hægt var að meta úr rannsóknum 270-201 og 270-301 hreinsaðist DNA genaferja út í sæði og var hámarkstími að úthreinsun 36 vikur. Hjá 138 sjúklingum sem hægt var að meta úr rannsóknum 270-201 og 270-301 var hámarkstími að úthreinsun veiruhjúpaðrar (mögulega smitandi) DNA genaferju í sæði 12 vikur.

Í báðum rannsóknunum varð úthreinsun í þvagi og munnvatni hjá öllum sjúklingunum og með hægðum hjá 126 (89%) sjúklingum á tímamarkinum þegar gagnasöfnun var hætt. Hámarkstími að úthreinsun var 8 vikur fyrir þvag, 69 vikur fyrir munnvatn og 131 vika fyrir hægðir.

Umfang og tímalengd losunar virðast vera óháð virkni storkuþáttar VIII sem næst hjá sjúklingi.

### Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum valoctocogen roxaparovecs hjá sérstökum sjúklingahópum.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

### Almenn eituráhrif

Stök gjöf  $2 \times 10^{14}$  vg/kg skammts af valoctocogen roxaparoveci í bláæð hjá karlkyns músum með heilbriggt ónæmiskerfi og óskerta storknun (CD1 mús) og þar á eftir skoðun í allt að 26 vikur sýndi að gildi tjáðs hFVIII-SQ-próteins í plasma og heildarvirkni storkuþáttar VIII í plasma voru skammtaháð. DNA víxlgens greindist fyrst og fremst í milta og lifur og greindust lægri DNA-gildi enn við lok rannsóknar (á degi 182) í lungum, garnahengiseitlum, nýrum, hjarta, eistum og heila. RNA-umrit

genaferju greindust einnig fyrst og fremst í lifur og voru RNA-gildi áfram lág í lungum, hjarta, heila, nýra, eitlum, milta og eistum við lok rannsóknar (á degi 182).

Engin eitúráhrif tengdust valoctocogen roxaparoveci í CD1-músum sem fylgst var með í 26 vikur eftir staka skammta með allt að  $2 \times 10^{14}$  vg/kg, nema mynstur blæðinga, drepis og bandvefsmýndunar sem komu fyrst og fremst fram í hjarta, lungum, eistalyppum og hóstarkirtli sem er í samræmi við storkukvilla sem líklega orsök með myndun mótefna beint gegn tjáðu hFVIII-SQ, sem víxlverkaði einnig við prótein storkuþáttar VIII í músum.

Í rannsóknum sem ekki fylgdu reglum um gott verklag þar sem primatar aðrir en menn fengu allt að  $6 \times 10^{13}$  vg/kg sást sértæk ónæmissvörun við hjúp AAV5 og og sértæk ónæmissvörun við ósamstæðu hFVIII-SQ-próteini og henni fylgdi tímabundin lenging á virkjuðum hlutfallslegum þromboplastíntíma (APTT) hjá undirhópi primata annarra en manna.

### Eiturverkanir á erfðæfni

Innlímun genaferju sást eftir mat á sýnum úr lifur hjá 12 primötum öðrum en mönnum sem safnað var í allt að 26 vikur eftir gjöf allt að  $6 \times 10^{13}$  vg/kg skammta af valoctocogen roxaparoveci (sem samsvarar skammtastærð fyrir menn) (sjá kafla 4.4 Hætta á illkynjun vegna innlímunar genaferju).

### Krabbameinsvaldandi áhrif

Ekki var gerð rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum valoctocogen roxaparovecs.

### Eiturverkanir á æxlun og þroska

Engar sérstakar rannsóknir hafa verið gerðar með ROCTAVIAN á eiturverkunum á æxlun og þroska, þ.m.t. með mat á fósturvísi, fósturi og frjósemi, þar sem karlmenn eru meirihluti sjúklingahópsins sem verður meðhöndlaður með ROCTAVIAN. Þar sem áætlað hefur verið að hFVIII-SQ DNA varðveitist í um/allt að 67 vikur í eistum CD1-músa eftir inndælingu  $6 \times 10^{13}$  vg/kg skammtis í bláæð var möguleikinn á smíti til afkvæmis rannsakaður í Rag2<sup>-/-</sup>-músum. Engin tilvik voru um kímlínusmit til ungra karlkyns músa þar sem föðurmús hafði fengið valoctocogen roxaparovec við mat á lifur F1-unga fyrir hFVIII-SQ DNA með qPCR-prófi.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Tvínatríumfosfat tólfhýdrat (E339)  
Mannítól (E421)  
Póloxamer 188  
Natríumklóríð  
Natríumtvíhýdrógenfosfat tvíhýdrat (E339)  
Vatn fyrir stungulyf

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### **6.3 Geymsluþol**

4 ár.

Þiðnað: sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun eftir þiðnun í 10 klst. við 25 °C, að meðtöldum biðtíma í ósködduðu hettuglasi, undirbúningstíma í sprautum og tíma fyrir innrennsli (sjá kafla 6.6).

Ef nauðsyn krefur má geyma ósnert hettuglas (ekki hefur verið tungið á tappann) sem hefur þiðnað í kæli (við 2 °C til 8 °C) í allt að 3 daga í uppréttri stöðu og varið gegn ljósi (t.d. í upprunalegri öskju).

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið tafarlaust. Ef lyfið er ekki notað tafarlaust eru geymslutími við notkun og geymsluaðstæður á ábyrgð notanda (sjá kafla 6.6).

#### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið og flytjið í frysti við  $\leq -60$  °C. Halda verður ROCTAVIAN frosnu þar til sjúklingurinn er tilbúinn fyrir meðferð til að tryggja að lyfið sé í lagi fyrir gjöf þess. Má ekki frysta aftur eftir þiðnun.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Geymið upprétt.

Geymsluskýrði eftir þiðnun lyfsins, sjá kafla 6.3.

#### 6.5 Gerð íláts og innihald

10 ml hettuglas (plastresín úr hringtengdri ólefinfjölliðu) með tappa (klóróbútýlgúmmi með flúorfjölliðuhúðun), innsigli (ál) og smelluloki (pólýprópýlen) sem inniheldur 8 ml af innrennslislyfi, lausn.

Hver askja inniheldur 1 hettuglas.

#### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera fyrir meðhöndlun eða gjöf lyfsins

Hvert hettuglas er eingöngu einnota.

Þetta lyf inniheldur erfðabreyttar lífverur.

Við undirbúning, gjöf og förgun skal nota persónuhlífar (þ.m.t. slopp, hlífðargleraugu, grímur og hanska) við meðhöndlun lausnar valococogen roxaparovecs og efna sem hafa komist í snertingu lausnina (fastan eða fljótandi úrgang).

ROCTAVIAN má ekki vera útsett fyrir útfjólubláum geisla sóttþreinsunarlampanna. Viðhafa skal smitgát við undirbúning ROCTAVIAN.

Þegar innrennsliskerfið er sett saman þarf að tryggja að ytra byrði íhlutanna sem komast í snertingu við ROCTAVIAN lausnina samanstandi af samrýmanlegu efnunum sem talin eru upp í töflu 10.

**Tafla 10: Samrýmanleg efni íhluta innrennsliskerfis**

Efnisþáttur	Samrýmanleg efni
Sprautur fyrir innrennslisdælu	Pólýprópýlenbolur með enda sprautustimpils úr gervigúmmí
Sprautulok	Pólýprópýlen
Innrennslisslanga <sup>a</sup>	Pólýetýlen
Slöngusía	Pólývínýlidenflúoríðsía með pólývínýlklóríðhúsi
Innrennslisholleggur	Pólýúretan fjölliða
Lokar	Pólýkרבónat
Nálar til að draga lausn úr hettuglösum	Ryðfrítt stál

<sup>a</sup> Heildarlengd slönguframlenginga má ekki vera meiri en u.þ.b. 100 cm.

ROCTAVIAN skal gefið með sprautudælu með flæðishraðastýringu.

Undirbúa skal eftirfarandi sprautur:

- Sprautur sem innihalda ROCTAVIAN (fjöldi sprauta fer eftir skammtastærð sjúklingsins).
- Eina sprautu sem inniheldur 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyf, lausn fyrir skolun innrennslisslöngu eftir að innrennsli ROCTAVIAN er lokið.

Innrennsli krefst slöngusíu sem afkastar miklu rúmmáli og er með lítilli próteinbindingu, opstærð sem nemur 0,22 míkronum og hámarksvinnsluþrýsting sem nægir fyrir sprautudæluna eða dælustillingarnar. Tryggja verður að nægilegur fjöldi varasía sé til staðar í samræmi við forskrift síanna um hámarks magn síaðs vökrúmmáls.

### Þiðnun og skoðun

- Þíða verður ROCTAVIAN við stofuhita. Ekki má þíða eða hita hettuglösina á neinn annan hátt. Þiðnunartími er u.þ.b. 2 klst.
- Geymið hvert hettuglas í öskjunni þar til allt er til reiðu til að byrja að þíða það. ROCTAVIAN er viðkvæmt fyrir ljósi.
- Takið þann fjölda hettuglasa sem þarf úr öskjunum.
- Skoðið hettuglösina í leit að skemmdum á hettuglasinu eða lokinu. Ekki nota skemmd hettuglös.
- Setjið hettuglösina í upprétta stöðu. Til að hettuglösina þiðni á sem ákjósanlegastan hátt skal raða þeim upp með jöfnu millibili eða setja í rekka sem hafa verið geymdir við stofuhita.
- Staðfestið með skoðun að öll hettuglös hafi þiðnað. Enginn klaki á að vera sýnilegur. Hvolfið hverju hettuglasi mjög varlega 5 sinnum til að blanda lausninni. Mikilvægt er að lágmarka froðumyndun. Látið lausnina sitja óhreyfða í u.þ.b. 5 mínútur áður en haldið er áfram.
- Skoðið því næst hettuglösina sem hafa þiðnað að fullu. Ekki nota hettuglas ef lausnin er ekki tær, ekki litlaus eða fölgul eða inniheldur sýnilegar agnir.

Til að tryggja örverufræðilegt öryggi skal geyma þiðnaða lausn í hettuglösunum þar til draga þarf hana í sprautur fyrir innrennsli.

### Tímarammi fyrir frekari undirbúning og gjöf

Eftir þiðnun skal ljúka innrennsli lausnar innan 10 klukkustunda sem er við notkun hámarks geymsluþol við 25 °C (sjá kafla 6.3). Innrennslistími fer eftir innrennslsrúmmáli, innrennslishraða og svörum sjúklings, og getur t.d. verið 2 til 5 klukkustundir eða lengri fyrir 100 kg þungan sjúkling.

### Dregið upp í sprautur

Notið oddhvassar nálar í stærð 18 til 21 G til að draga allt útreiknaða skammtarúmmálið af ROCTAVIAN rólega úr hettuglösunum upp í sprauturnar.

### Slöngusíu komið fyrir og innrennsliskerfi undirbúið

- Komið slöngusíunni fyrir nálægt innrennslisstaðnum.
- Undirbúið slönguna og síuna fyrir ROCTAVIAN.
- Þegar skipt er um síur við innrennsli skal nota 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir undirbúning og skolun.

### Lyfjagjöf

- Ekki gefa þetta lyf fyrr en lausnin hefur náð stofuhita.
- Lausnin skal renna inn í hentuga útlæga bláæð með hollegg og stillanlegri sprautudælu.
- Byrjið innrennslið á hraðanum 1 ml/mín. Ef sjúklingurinn þolir lyfið má auka hraðann á 30 mínútna fresti um 1 ml/mín. í allt að 4 ml/mín. innrennslishraða að hámarki (sjá kafla 4.2).



Ef klínísk merki eru um innrennslistengd viðbrögð skal minnka innrennslishraðann eða stöðva innrennslið og gefa, eftir þörfum, önnur lyf á borð við altæk andhistamín, barkstera og/eða vökva í bláæð til að meðhöndla viðbrögðin við innrennslinu eða áður en innrennslið er sett aftur af stað. Þegar innrennslið er sett aftur af stað skal byrja á hraðanum 1 ml/mín. og íhuga að halda sama hraða og þoldist síðast út innrennslið.

- Til að tryggja að sjúklingurinn fái allan skammtinn skal, eftir innrennsli á síðstu sprautu með ROCTAVIAN, gefa nægilegt magn af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn í gegnum sömu slöngur og síu og með sama innrennslishraða.
- Viðhaldið aðgengi að bláæðinni fyrir næsta skoðunartímabil (sjá kafla 4.4).

#### Aðgerðir vegna útsetningar fyrir slysi

Ef valoctocogen roxaparvovec hellist niður verður að þurrka það upp með rakadrægum grisjum og sótthreinsa spillta svæðið með klórlausn og því næst sótthreinsklútum.

#### Varúðarráðstafanir sem þarf að gera fyrir förgun lyfsins

Fara skal öllum lyfjaleifum og úrgangi sem hefur komist í snertingu við ROCTAVIAN (fastan eða fljótandi úrgang) í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

BioMarin International Ltd.  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
P43 R298  
Írland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/22/1668/001

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. ágúst 2022  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 24. júlí 2023

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

BioMarin Pharmaceutical Inc.  
Novato Campus  
46 Galli Drive  
Novato, CA 94949  
Bandaríkin

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

BioMarin International Ltd.  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
P43 R298  
Írland

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en ROCTAVIAN er markaðssett skal markaðsleyfishafi fá samþykki fyrir innihaldi og framsetningu fræðsluefnis, þar á meðal samskiptamiðli, dreifingarhætti og öðrum þáttum fræðslunnar, hjá lögbærum yfirvöldum í hverju aðildarríki fyrir sig.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í öllum aðildarríkjum þar sem ROCTAVIAN er markaðssett hafi allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar, umönnunaraðilar og rannsakendur sem gert er ráð fyrir að ávísu, noti eða hafi umsjón með gjöf ROCTAVIAN aðgang að/fái eftirfarandi fræðslupakka. Þessi skjöl verða þýdd yfir á tungumál hvers lands fyrir sig til að tryggja að læknar og sjúklingar skilji tillögur um meðferðarúrræði:

- Fræðsluefni fyrir lækni
- Upplýsingapakki fyrir sjúkling

**Fræðsluefni fyrir lækni** skal innihalda:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn
- Leiðbeiningar fyrir sjúkling
- Sjúklingakort

**Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn:**

- Val á sjúklingum: velja skal sjúklinga sem fá meðferð með ROCTAVIAN byggt á þeim grundvelli að engin mótefni gegn AAV5 séu til staðar samkvæmt viðeigandi gildaðri mælingu og ástandi lifur samkvæmt rannsóknarniðurstöðum og gögnum úr myndgreiningu.
- Til að upplýsa um mikilvæga staðfesta hættu sem stafar af eituráhrifum á lifur og mikilvæga hugsanlega hættu á smiti milli einstaklinga og kímlínusmit, þróun hemla á storkubátt VIII, illkynjun í tengslum við innlimun ferjuefðamengis og segarek og veita upplýsingar um hvernig má lágmarka þessa áhættu.
- Áður en ákvörðun er tekin um meðferð, skal heilbrigðisstarfsmaðurinn ræða við sjúklinginn um áhættu, ávinning og óvissu ROCTAVIAN meðferðar þegar ROCTAVIAN er kynnt sem meðferðarkostur, þar á meðal:
  - o Að engin forspárgildi hafi verið greind fyrir einstaklinga sem sýna litla eða enga svörun. Sjúklingar sem sýna ekki svörun verða samt sem áður útsettir fyrir langtímaáhættu.
  - o Að ekki sé hægt að spá fyrir um langtímaáhrif meðferðarinnar.
  - o Að engin áform séu um að hefja meðferð með lyfinu á ný hjá sjúklingum sem sýna ekki svörun eða hafa tapað svörun.
  - o Að minna sjúklinga á mikilvægi þess að skrá sig í skrá til að fylgjast með langtímaáhrifum.
  - o Að notkun ROCTAVIAN krefjist í flestum tilfellum gjöf samhliða barksterum til að meðhöndla lifrarskemmdir sem lyfið gæti valdið. Þetta krefst þess að hafa þarf nægilegt eftirlit með sjúklingum og íhuga skal vandlega gjöf samhliða öðrum lyfjum til að lágmarka hættuna á eiturverkunum á lifur og hugsanlega minnkuðum meðferðaráhrifum ROCTAVIAN.

**Upplýsingapakki fyrir sjúkling** skal innihalda:

- Fylgiseðil
- Leiðbeiningar fyrir sjúkling
- Sjúklingakort

**Leiðbeiningar fyrir sjúkling:**

- Mikilvægi þess að skilja til fulls ávinning og áhættu af meðferð með ROCTAVIAN, hvað er vitað og ekki enn vitað um langtímaáhrifin, sem tengjast bæði öryggi og verkun.
- Því mun læknirinn ræða eftirfarandi við sjúklinginn áður en ákvörðun er tekin um meðferð:
  - o Að ekki sé víst að allir sjúklingar hafi gagn af meðferð með ROCTAVIAN og að ástæður þess eru ekki þekktar. Sjúklingar sem sýna ekki svörun við meðferð verða samt sem áður útsettir fyrir langtímaáhættu.

- o Að í flestum tilfellum þurfi að gefa meðferð með barksterum samhliða ROCTAVIAN til að vinna bug á lifrarskemmdum sem lyfið getur valdið og að lækurinn muni tryggja að sjúklingar geti mætt í reglulegar blóðrannsóknir til að athuga svörun við ROCTAVIAN og meta heilbrigði lifrarinnar. Sjúklingar þurfa að upplýsa heilbrigðisstarfsmanninn um núverandi notkun barkstera eða annarra ónæmisbælandi lyfja. Ef sjúklingurinn getur ekki tekið barkstera, gæti lækurinn mælt með öðrum lyfjum til að meðhöndla lifrарvandanám.
- o Að ROCTAVIAN innihaldi veirufurjupátt sem gæti tengst aukinni hættu á illkynja æxli.
- o Upplýsingar um hvernig greina megi mikilvæga hættu á eituráhrifum á lifur og mikilvæga hugsanlega hættu á smiti milli einstaklinga og kímlínusmiti, þróun hemla á storkupátt VIII, illkynjun í tengslum við innlimun ferjuerfðamengis og segarek og lágmarka hana með reglulegu eftirliti samkvæmt ráðleggingum lækna.
- o Að sjúklingur fái afhent sjúklingakort sem hann á alltaf að sýna lækni eða hjúkrunarfræðingi í hvert sinn sem hann fer í lækniheimsókn.
- o Mikilvægi þess að skrá sig í sjúklingaskrá fyrir 15 ára langtímaeftirfylgni.

### Sjúklingakort:

- Kortinu er ætlað að upplýsa heilbrigðisstarfsmenn um að sjúklingurinn hafi fengið ROCTAVIAN vegna dreyrasyki A.
- Sjúklingurinn á að sýna lækni eða hjúkrunarfræðingi sjúklingakortið í hvert sinn sem hann fer í lækniheimsókn.
- Á kortinu skulu koma fram upplýsingar um sértæk meðferðarúrræði til að lágmarka hættu í tengslum við eituráhrif á lifur, smit milli einstaklinga og kímlínusmit, þróun hemla á storkupátt VIII, illkynjun í tengslum við innlimun ferjuerfðamengis og segarek.
- Kortið skal vara heilbrigðisstarfsmenn við því að líklegt sé að sjúklingurinn fái meðferð með barksterum til að lágmarka hættuna á eituráhrifum á lifur við notkun ROCTAVIAN.
- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að lýsa betur langtímaverkun og -öryggi ROCTAVIAN hjá fullorðnum með svæsna dreyrasyki A (meðfæddan skort á storkupætti VIII) án sögu um mótefni gegn storkupætti VIII og án greinanlegra mótefna gegn AAV5 skal markaðsleyfishafi framkvæma og senda inn lokaniðurstöður rannsóknar 270-401, eftirfylgnirannsóknar hjá sjúklingum sem eru skráðir í klínísku rannsóknum.	31. júlí 2038
Til að lýsa betur langtímaverkun og -öryggi ROCTAVIAN hjá fullorðnum með svæsna dreyrasyki A (meðfæddan skort á storkupætti VIII) án sögu um mótefni gegn storkupætti VIII og án greinanlegra mótefna gegn AAV5 skal markaðsleyfishafi framkvæma og senda inn lokaniðurstöður rannsóknar 270-801, afturvirkar hóprannsóknar hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með valoctocogen roxaparoveci byggða á gögnum úr sjúklingaskrá í samræmi við samþykka rannsóknaráætlun.	30. júní 2044
Til að lýsa betur langtímaverkun og fá betri upplýsingar um jafnvægið milli áhættu og ávinnings ROCTAVIAN hjá fullorðnum með svæsna dreyrasyki A (meðfæddan skort á storkupætti VIII) hjá stærra þýði skal markaðsleyfishafi framkvæma og senda inn lokaniðurstöður rannsóknar 270-601.	30. september 2042

## E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14-a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að staðfesta öryggi og verkun ROCTAVIAN hjá fullorðnum með svæsna dreyrasýki A (meðfæddan skort á storkuþætti VIII) án sögu um mótefni gegn storkuþætti VIII og án greinanlegra mótefna gegn AAV5 skal markaðsleyfishafi senda inn lokaniðurstöður, þ.m.t. 5 ára eftirfylgni úr 3. stigs eins arma rannsókninni 270-301.	30. júní 2025
Til að staðfesta öryggi og verkun ROCTAVIAN, viðeigandi meðferðaráætlun með barksterum og til að bera kennsl á forspárgildi fyrir litla eða enga svörun hjá fullorðnum með svæsna dreyrasýki A (meðfæddan skort á storkuþætti VIII) skal markaðsleyfishafi senda inn lokaniðurstöður úr 3. stigs eins arma rannsókninni 270-303 hjá sjúklingum sem fengu fyrirbyggjandi meðferð með barksterum. Einnig skal leggja fram bráðabirgðagögn úr opnu rannsóknunum 270-203 og 270-205.	30. september 2027

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

ROCTAVIAN  $2 \times 10^{13}$  ferjuerfðamengi/ml innrennslislyf, lausn  
valoctocogen roxaparvovec

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur  $16 \times 10^{13}$  ferjuerfðamengi af valoctocogen roxaparvoveci í 8 ml lausn.

### 3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: E339, E421, póloxamer 188, natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari  
upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, lausn

1 hettuglas

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í bláæð.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið og flytjið í frysti við  $\leq -60$  °C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.  
Geymið upprétt.  
Má ekki fyrsta aftur eftir þiðnun.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Lyfið inniheldur erfðabreyttar lífverur.  
Fargið í samræmi við gildandi reglur um lyfjaleifar.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

BioMarin International Ltd.  
Shanbally, Ringaskiddy, County Cork  
P43 R298, Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/22/1668/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI - UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI Á HETTUGLASI**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

ROCTAVIAN  $2 \times 10^{13}$  ferjuerfðamengi/ml innrennslislyf, lausn  
valoctocogen roxaparvovec  
Til notkunar í bláæð.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

8 ml

**6. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### ROCTAVIAN $2 \times 10^{13}$ ferjuerfðamengi/ml innrennslislyf, lausn valoctocogen roxaparvovec

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.
- Læknirinn mun láta þig fá sjúklingakort. Lestu það vandlega og fylgdu leiðbeiningunum sem þar koma fram.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um ROCTAVIAN og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa þér ROCTAVIAN
3. Hvernig ROCTAVIAN er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á ROCTAVIAN
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### 1. Upplýsingar um ROCTAVIAN og við hverju það er notað

#### Upplýsingar um ROCTAVIAN

ROCTAVIAN er genamedferðarlyf sem inniheldur virka efnið valoctocogen roxaparvovec. Genamedferðarlyf virkar með því að innleiða gen í líkamann til að leiðrétta genaskort.

#### Við hverju ROCTAVIAN er notað

Lyfið er notað til meðferðar við svæsinni dreyrasýki A hjá fullorðnum sem ekki eru með eða hafa ekki verið með hemla gegn storkuþætti VIII og sem ekki hafa mótefni gegn veirufurjunni AAV5.

Dreyrasýki A er sjúkdómur sem einkennist af því að fólk erfir breytt form gens sem er nauðsynlegt til að mynda storkuþátt VIII, sem er prótein sem er nauðsynlegt til að blóð storkni og stöðvar blæðingar. Fólk með dreyrasýki A getur ekki framleitt storkuþátt VIII og því er hætt við innri eða ytri blæðingum.

#### Hvernig ROCTAVIAN virkar

Virka innihaldsefnið í ROCTAVIAN er byggt á veiru sem veldur ekki sjúkdómi hjá mönnum. Veirunni hefur verið breytt þannig að hún geti ekki dreift sér um líkamann en geti innleitt virkt afrit af geni storkuþáttar VIII inn í lifrarfrumur. Þetta gerir lifrarfrumum kleift að framleiða prótein storkuþáttar VIII og hækka gildi virks storkuþáttar VIII í blóði. Það hjálpar blóðinu að storkna eðlilegar og kemur í veg fyrir blæðingu eða minnkar blæðingar.

### 2. Áður en byrjað er að gefa þér ROCTAVIAN

#### Þú færð ekki ROCTAVIAN

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir valoctocogen roxaparvoveci eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

- ef þú ert með virka sýkingu eða ef þú ert með langvinna sýkingu sem ekki er meðhöndluð með lyfjunum sem þú notar eða ef þú ert með ör á lifur (marktæka bandvefsmýndun á lifur eða skorpulifur) þar sem það gæti haft áhrif á fyrstu viðbrögð líkamans við ROCTAVIAN.
- ef þú ert með mótefni gegn tegund veirunnar sem er notuð til að framleiða þetta lyf. Læknirinn mun prófa þig fyrir fram til að sjá hvort svo sé.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig eða þú ert óviss um eitthvað af ofangreindu, leitaðu ráða hjá læknum áður en ROCTAVIAN er notað.

## Varnaðarorð og varúðarreglur

### Mikilvægi heilbrigðrar lifrar

- Lifrin er það líffæri sem myndar storkupátt VIII eftir meðferð með ROCTAVIAN. Þú skalt hugsa vel um lifrina til að hún starfi með sem bestum hætti og þú getir framleitt storkupátt VIII og haldið því áfram til langframa.
- Ræddu við læknum um hvað þú getur gert til að bæta og viðhalda heilbrigði lifrinnar (sjá einnig **Þú færð ekki ROCTAVIAN** hér að ofan, **Notkun annarra lyfja samhliða ROCTAVIAN** og **Notkun ROCTAVIAN með áfengi** hér að neðan).
- Læknirinn gæti ráðlagt þér frá meðferð með ROCTAVIAN ef þú ert með lifrarsjúkdóm sem gæti komið í veg fyrir að ROCTAVIAN verki vel.

### Þú gætir þurft að taka annað lyf

- Þú gætir þurft að taka annað lyf (barkstera) í nokkurn tíma (í 2 mánuði eða lengur) eftir að hafa fengið ROCTAVIAN til að meðhöndla vandamál tengd lifrinni sem hafa sést í prófunum. Barkstera getu valdið aukaverkunum meðan á meðferðinni stendur. Læknirinn gæti ráðlagt þér að forðast eða fresta meðferð með ROCTAVIAN ef ekki er öruggt fyrir þig að nota barkstera og gæti einnig ráðlagt þér um hvað þú ættir að gera fyrir örugga notkun lyfsins eða gefið þér annað lyf. Sjá einnig kafla 3.

### Aukaverkanir við eða stuttu eftir innrennsli ROCTAVIAN

- Innrennslistengdar aukaverkanir geta komið fram meðan á innrennsli ROCTAVIAN stendur eða stuttu eftir það þegar þú færð ROCTAVIAN með innrennsli (dreypi). Einkenni slíkra aukaverkana eru talin upp í **kafla 4. Hugsanlegar aukaverkanir**. Láttu læknum eða hjúkrunarfræðinginn **tafarlaust** vita ef þú finnur fyrir þessum eða öðrum einkennum við innrennslið eða stuttu eftir það. Hægja gæti þurft á innrennsli eða stöðva það tímabundið, eftir einkennunum, eða gefa þér lyf við þeim. Áður en þú ert útskrifuð/útskrifaður gefur læknirinn þér upplýsingar um hvað skal gera ef nýjar aukaverkanir koma upp eða aukaverkanir koma upp aftur eftir að þú yfirgefur sjúkrastofnunina.

### Hætta á óæskilegum blóðtöppum þegar gildi VIII hækka

- Eftir meðferð með ROCTAVIAN geta próteingildi storkupáttar VIII hækkað. Hjá sumum sjúklingum geta gildin hækkað umfram eðlileg mörk í tiltekinn tíma.

Storkupáttur VIII er prótein sem er nauðsynlegt fyrir stöðugleika í blóðstorknun. Hækkun á gildum storkupáttar VIII getur, eftir áhættuþáttum hvers einstaklings, haft í för með sér aukna hættu á óæskilegum blóðtöppum (svonefndum „segum“ í annaðhvort bláæðum eða slagæðum). Ræddu við læknum um almenna áhættuþætti þína að því er varðar óæskilega blóðtappa og hjarta- og æðasjúkdóma og hvað skal gera vegna þeirra. Spyrðu einnig hvernig þú getur komið auga á einkennum óæskilegra blóðtappa og hvað þú eigir að gera ef þú telur að slíkur blóðtappi hafi myndast.

### Forðist blóðgjöf og líffæragjafir

- Ekki má gefa blóð, líffæri, líkamsvefi eða frumur til ígræðslu.

### Sjúklingar með veikt ónæmiskerfi eða sjúklingar sem eru á ónæmisbælandi meðferð

- Ef þú ert með veikt ónæmiskerfi (þegar geta ónæmiskerfisins til að verjast sýkingum er takmörkuð) eða ert á ónæmisbælandi meðferð skaltu hafa samband við læknum áður en meðferð

með ROCTAVIAN er hafin. Það gæti þurft að hafa nánara eftirlit með þér ef ónæmiskerfið starfar ekki rétt til að tryggja að þú getir fengið meðferðina og önnur lyf á borð við barkstera eða ef þú þarft að skipta um þau lyf sem þú tekur fyrir.

#### Gengist undir genameðferð aftur í framtíðinni

- Þegar þú hefur fengið ROCTAVIAN mun ónæmiskerfið mynda mótefni við hjúpi AAV-genaferjunnar. Ekki er enn vitað hvort eða við hvaða aðstæður má endurtaka meðferð með ROCTAVIAN. Ekki er heldur enn vitað hvort eða við hvaða aðstæður gangast má undir aðra genameðferð.

#### Notkun annarra lyfja við dreyrasýki

- Eftir notkun ROCTAVIAN skaltu ræða við lækinn um hvort og hvenær þú ættir að hætta á annarri meðferð við dreyrasýki og útbúa meðferðaráætlun í tilfalli skurðaðgerða, áverka, blæðinga eða hvers konar aðgerða sem gætu mögulega aukið hættu á blæðingu. Mjög mikilvægt er að halda áfram með eftirlit og heimsóknir til læknis til að komast að því hvort þú þurftir að fara á aðra meðferð til að meðhöndla dreyrasýki.

#### Eftirlitsrannsóknir

Læknirinn mun gera rannsóknir til að meta ástand lifrarinnar áður en meðferð með ROCTAVIAN hefst.

Að lokinni meðferð með ROCTAVIAN verða blóðrannsóknir gerðar til að athuga:

- hvenær lifrin byrjar að mynda storkuþátt VIII til að þú vitir hvenær þú getur hætt þinni venjulegu meðferð með storkuþætti VIII,
- hversu mikið af storkuþætti VIII lifrin myndar reglulega,
- hvernig lifrarfrumur bregðast við meðferð með ROCTAVIAN og
- hvort líkaminn myndar hemla (hlutleysandi mótefni) gegn storkuþætti VIII.

Hversu oft þarf að gera blóðrannsóknir fer eftir svörun þinni við ROCTAVIAN. Almennit verða blóðrannsóknir gerðar í hverri viku fyrstu 26 vikur meðferðarinnar og svo á 2 til 4 vikna fresti til loka fyrsta ársins. Eftir fyrsta árið verða blóðrannsóknir gerðar sjaldnar, eftir ráðleggingum læknisins.

**Mikilvægt er að þú ræðir við lækinn um hvenær þessar blóðrannsóknir verða gerðar til að hægt sé að gera þær eins og þörf er á.**

Þar sem ekki munu allir sjúklingar sýna svörun við ROCTAVIAN og ástæður þess hafa ekki verið staðfestar, getur læknirinn ekki geta sagt til um hvort þú munir sýna fulla svörun við meðferðinni. Hugsanlegt er að þú hafir ekki gagn af meðferð með ROCTAVIAN en verðir samt sem áður útsett/-ur fyrir langtímaáhættu.

Ef þú sýnir svörun við meðferðinni, er ekki vitað hversu lengi meðferðin muni endast. Hjá sumum sjúklingum hefur verið tilkynnt um jákvæð meðferðaráhrif í allt að fimm ár.

Engin áform eru um að hefja meðferð með lyfinu á ný hjá sjúklingum sem sýna ekki svörun eða hafa tapað svörun.

Langtímaeftirfylgniþróf gæti verið nauðsynleg til að staðfesta áframhaldandi örugga og skilvirka svörun við ROCTAVIAN.

#### Hætta á illkynjun sem hugsanlega tengist ROCTAVIAN

- ROCTAVIAN getur skotið sér inn í DNA lifrarfrumna og getur einnig skotið sér inn í DNA annarra frumna líkamans. Þar af leiðandi gæti ROCTAVIAN aukið hættuna á krabbameini. Þrátt fyrir að engar vísbendingar hafi hingað til komið fram um þetta í klínískum rannsóknum, er þetta samt sem áður hugsanlegt vegna eiginleika lyfsins. Því skaltu ræða þetta við lækinn. Eftir meðferð með ROCTAVIAN verður mælt með því að þú skráir þig í eftirfylgniskrá til að rannsaka megi langtímaöryggi meðferðarinnar í 15 ár, hversu vel hún heldur áfram að virka og allar aukaverkanir sem gætu tengst meðferðinni. Ef um krabbamein er að ræða, gæti læknirinn tekið sýni til frekara mats.

## **Börn og unglingar**

ROCTAVIAN er eingöngu ætlað fullorðnum. ROCTAVIAN hefur ekki enn verið prófað til notkunar hjá börnum eða unglingum.

## **Notkun annarra lyfja samhliða ROCTAVIAN**

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þar á meðal jurtafylling og fæðubótarefni, fyrir og eftir meðferð með ROCTAVIAN. Það er gert til að tryggja að þú forðist, að því marki sem hægt er, að taka eitthvað sem gæti skaðað lifrina eða haft áhrif á svörun við barksterum eða ROCTAVIAN (svo sem ísótretínóín, lyf sem notað er til að meðhöndla þrymlabólur) eða sum lyf sem eru notuð til að meðhöndla HIV (sjá kaflann að ofan, „Sjúklingar með veikt ónæmiskerfi eða sjúklingar sem eru á ónæmisbælandi meðferð“). Þetta er sérstaklega mikilvægt á fyrsta árinu eftir meðferð með ROCTAVIAN (sjá einnig **Varnaðarorð og varúðarreglur**).

Þar sem barksterar geta haft áhrif á ónæmiskerfi (varnir) líkamans gæti læknirinn breytt tímasetningum bólusetninga og gæti ráðlagt þér að fá ekki tiltekna bólusetningar meðan á meðferð með barksterum stendur. Ræddu við lækninn ef þú hefur einhverjar spurningar.

## **Notkun ROCTAVIAN með áfengi**

Áfengisneysla getur haft áhrif á getu lifrarinnar til að mynda storkupátt VIII eftir meðferð með ROCTAVIAN. Þú skalt forðast áfengi í að minnsta kosti eitt ár eftir meðferð. Ræddu við lækninn um hve mikil áfengisneysla gæti verið leyfileg eftir fyrsta árið (sjá einnig **Varnaðarorð og varúðarreglur**).

## **Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi**

ROCTAVIAN er ekki ætlað til notkunar handa konum sem geta orðið þungaðar. Ekki er enn vitað hvort öruggt er fyrir slíka sjúklinga að nota ROCTAVIAN þar sem áhrif þess á meðgöngu og ófætt barn eru ekki þekkt. Einnig er ekki þekkt hvort ROCTAVIAN skilst út í brjóstamjól.

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um áhrif ROCTAVIAN á frjósemi karla eða kvenna.

## **Notið getnaðarvarnir og forðist þungun maka í tiltekinn tíma**

- Eftir meðferð karlkyns sjúklings með ROCTAVIAN verður kvenkyns maki hans að forðast þungun í **6 mánuði**. Þú átt að nota öruggar getnaðarvarnir (til dæmis tvöfalda hindrandi getnaðarvörn, svo sem smokk og hettu). Þetta kemur í veg fyrir fræðilega hættu á því að gen storkupáttar VIII úr meðferð föðurins með ROCTAVIAN berist í barn, með óþekktum afleiðingum. Af sömu ástæðu mega karlar ekki gefa sæði í 6 mánuði. Ræddu við lækninn um hvaða getnaðarvarnir henta.

## **Akstur og notkun véla**

Tímabundinn vægur svimi (yfirlíðstilfinning), sundl, þreyta og höfuðverkir hafa komið fram eftir innrennsli ROCTAVIAN. Ef þú finnur fyrir þessu skaltu gæta varúðar þar til þú ert viss um að ROCTAVIAN hafi ekki neikvæð áhrif á getu þína til aksturs eða notkunar véla. Leitaðu ráða hjá lækninum um þetta.

## **ROCTAVIAN inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur 29 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 1,5% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna. Hve mikið natríum þú færð fer eftir því hve mörg hettuglös af ROCTAVIAN eru notuð við innrennslið.

## **3. Hvernig ROCTAVIAN er gefið**

Læknir sem sérhæfir sig í meðhöndlun sjúkdómsins mun gefa þér ROCTAVIAN.

Læknirinn mun reikna út réttan skammt fyrir þig út frá líkamsþyngd þinni.



Meðferð með ROCTAVIAN samanstendur af **einu stöku innrennsli (dreypi) í æð**. Innrennslið gæti tekið nokkrar klukkustundir.

Innrennslið fer fram á sjúkrahúsi. Við innrennslið og eftir það verður fylgst með þér til að greina mögulegar aukaverkanir.

Þér verður leyft að fara heim (yfirleitt síðar sama dag) þegar ákveðið hefur verið að ekki sé þörf á frekara eftirliti.

#### Önnur lyf sem þú gætir þurft

Þú gætir þurft að taka annað lyf (barkstera) í nokkurn tíma (til dæmis 2 mánuði eða lengur) eftir meðferð með ROCTAVIAN til að bæta svörun þína við meðferðinni. Mikilvægt er að taka þetta aukalyf samkvæmt leiðbeiningunum sem veittar eru. Þú skalt lesa fylgiseðil allra annarra lyfja sem þér er ávísað og ræða við lækinn um hugsanlegar aukaverkanir og eftirlit sem þörf kann að vera á.

#### **Ef gefinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Þar sem lyfið er gefið á sjúkrahúsi og skammturinn er reiknaður út og yfirfarinn af heilbrigðisstarfsfólki er ólíklegt að þú fái of stóran skammt. Ef þú færð of mikið af ROCTAVIAN gæti gildi storkupáttar VIII verið hærra hjá þér en þú þarft á að halda, sem getur fræðilega séð aukið líkur á óæskilegum blóðtöppum. Ef það gerist mun lækinn veita þér þá meðferð sem nauðsynleg er.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir tengdar innrennsli sem geta komið fram meðan á innrennsli stendur eða stuttu eftir það (algengar; geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum). Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn **tafarlaust vita** ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi einkennum eða einhverjum öðrum einkennum við innrennsli ð eða stuttu eftir það:

- Ofsakláða eða öðrum útbrotum, kláða
- Öndunarerfiðleikum, hnerra, hósta, nefrennsli, votum augum, ertingu í hálsi
- Ógleði, niðurgangi
- Háum eða lágum blóðþrýstingi, hröðum hjartslætti, vægum svima (yfirliðstilfinningu)
- Vöðvaverk, bakverk
- Hita, kuldaþrolli, skjálfta

Þessi einkenni geta komið fram ein og sér eða saman. Hægja gæti þurft á innrennsli eða stöðva það tímabundið, eftir einkennum þínum, eða gefa þér lyf við þeim. Áður en þú ert útskrifuð/útskrifaður gefur lækinn þér upplýsingar um hvað skal gera ef nýjar eða endurteknar aukaverkanir koma upp eftir að þú yfirgefur sjúkrahúsin.

Hækkun á gildum lifrarpróteina kom fram eftir innrennsli ROCTAVIAN. Í sumum tilfellum komu slíkar hækkunir fram samhliða lækkun á gildum storkupáttar VIII. Hækkunir á gildum lifrarpróteina í blóðrannsóknnum geta verið ástæða til að hefja meðferð með barkstera.

Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fram við notkun ROCTAVIAN. Sumar þessara aukaverkana geta komið fram á meðan á innrennsli stendur eða stuttu eftir það.

#### **Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)**

- Hækkun gildi lifrarpróteina í blóðrannsóknnum
- Ógleði
- Höfuðverkur

- Storkupáttur VIII fyrir ofan eðlileg gildi
- Þreyta
- Niðurgangur
- Kviðverkur (magaverkur)
- Uppköst
- Hækkuð gildi kreatínfosfókínasa (ensíms sem losnar út í blóð þegar vöðvi verður fyrir skemmdum) í blóðrannsóknnum

#### **Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)**

- Útbrot (þ.m.t. ofsakláði eða annars konar útbrot)
- Brjóstsviði (meltingartruflanir)
- Vöðvaverkur
- Flensulík einkenni
- Sundl
- Kláði
- Blóðþrýstingshækkun
- Ofnæmisviðbrögð

#### **Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 100 einstaklingum)**

- Vægur svimi (yfirlíðstilfinning)
- Öndunarerfiðleikar

#### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á ROCTAVIAN**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

ROCTAVIAN verður geymt af heilbrigðisstarfsmönnum á sjúkrastofnuninni. Geyma verður það í uppréttri stöðu og í upprunalegum umbúðum (til varnar gegn ljósi).

Geymið og flytjið í frysti við eða undir  $-60\text{ °C}$ . Þegar lyfið hefur þiðnað verður að nota það innan 10 klukkustunda geymt við  $25\text{ °C}$  (þessi tími felur í sér biðtíma í hettuglasi og sprautu og tíma fyrir innrennsli) eða farga því. Ef þess þarf má geyma ósnert hettuglas (ekki verið stungið á tappann) sem hefur þiðnað, í kæli (við 2 til  $8\text{ °C}$ ) í allt að 3 daga í uppréttri stöðu og varið gegn ljósi (t.d. í upprunalegri öskju).

Ekki má nota þiðnað ROCTAVIAN ef lausnin er ekki tær og litlaus eða fölgul.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **ROCTAVIAN inniheldur**

- Virka innihaldsefnið er valoctocogen roxaparvovec.
- Önnur innihaldsefni eru tvínatríumfosfat tólfhýdrat (E339), mannítól (E421), póloxamer 188, natríumklóríð, natríumtvíhýdrógenfosfat tvíhýdrat (E339) og vatn fyrir stungulyf. Sjá upplýsingar um heildarinnihald natríum aftast í **kafli 2, ROCTAVIAN inniheldur natríum.**

Lyfið inniheldur erfðabreyttar lífverur.

### **Lýsing á útliti ROCTAVIAN og pakkningastærðir**

Þegar ROCTAVIAN hefur þiðnað er það tært, litlaust eða fölgult innrennslislyf, lausn. Það er afhent í hettuglasi.

Pakkningastærð: 1 hettuglas með 8 ml

### **Markaðsleyfishafi og framleiðandi**

BioMarin International Ltd.  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
P43 R298  
Írland

### **Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

### **Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

---

### **Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:**

Mikilvægt: Vinsamlega skoðið samantekt á eiginleikum lyfs fyrir notkun ROCTAVIAN.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera fyrir meðhöndlun eða gjöf lyfsins

Hvert hettuglas er eingöngu einnota.

Lyfið inniheldur erfðabreyttar lífverur.

Við undirbúning, lyfjagjöf og förgun skal nota persónuhlífar (þ.m.t. slopp, hlífðargleraugu, grímu og hanska) við meðhöndlun lausnar valoctocogen roxaparovecs og efna sem hafa komist í snertingu við lausnina (fastan og fljótandi úrgang).

ROCTAVIAN má ekki vera útsett fyrir útfjólubláum geisla sóttþreinsunarlampa. Viðhafa skal smitgát við undirbúning ROCTAVIAN.

Þegar innrennsliskerfið er sett saman þarf að tryggja að ytra byrði íhlutanna sem komast í snertingu við ROCTAVIAN lausnina samanstandi af samrýmanlegu efnunum sem talin eru upp í samantekt á eiginleikum lyfs.

## Samrýmanleg efni íhluta innrennisliskerfis

Efnisþáttur	Samrýmanleg efni
Sprautur fyrir innrennislisdælu	Pólýprópýlenbolur með enda sprautustimpils úr gervigúmmíi
Sprautulok	Pólýprópýlen
Innrennisslanga <sup>a</sup>	Pólýetýlen
Slöngusía	Pólývínýlidenflúoríðsía með pólývínýlklóríðhúsi
Innrennlisholleggur	Pólýúretan fjölliða
Lokar	Pólýkarbónat
Nálar til að draga lausn úr hettuglösnum	Ryðfrítt stál

<sup>a</sup> Heildarlengd slönguframlanginga má ekki vera meiri en u.þ.b. 100 cm.

ROCTAVIAN skal gefið með sprautudælu með flæðishraðastýringu.

Undirbúa skal eftirfarandi sprautur:

- Sprautur sem innihalda ROCTAVIAN (fjöldi sprauta fer eftir skammtastærð sjúklingsins).
- Eina sprautu sem inniheldur 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyf, lausn fyrir skolon innrennisslöngu eftir að innrennsli ROCTAVIAN er lokið.

Innrennsli krefst slöngusíu sem afkastar miklu rúmmáli og er með lítilli próteinbindingu, opstærð sem nemur 0,22 míkronum og hámarksvinnsluþrýsting sem nægir fyrir sprautudæluna eða dælustillingarnar. Tryggja verður að nægilegur fjöldi varasía sé til staðar í samræmi við forskrift síanna um hámarksmagn síaðs vökvarúmmáls.

### Þiðnun og skoðun

- Þíða verður ROCTAVIAN við stofuhita. Ekki má þíða eða hita hettuglösinn á neinn annan hátt. Þiðnunartími er u.þ.b. 2 klst.
- Geymið hvert hettuglas í öskjunni þar til allt er til reiðu til að byrja að þíða það. ROCTAVIAN er viðkvæmt fyrir ljósi.
- Takið þann fjölda hettuglasa sem þarf úr öskjunum.
- Skoðið hettuglösinn í leit að skemmdum á glasinu eða lokinu. Ekki nota skemmd hettuglös.
- Setjið hettuglösinn í upprétta stöðu. Til að hettuglösinn þiðni á sem ákjósanlegastan hátt skal raða þeim upp með jöfnu millibili eða setja í rekka sem hafa verið geymdir við stofuhita.
- Staðfestið með skoðun að öll hettuglös hafi þiðnað. Enginn klaki á að vera sýnilegur. Hvolfið hverju hettuglasi mjög varlega 5 sinnum til að blanda lausninni. Mikilvægt er að lágmarka froðumyndun. Látið lausnina sitja óhreyfða í u.þ.b. 5 mínútur áður en haldið er áfram.
- Skoðið því næst hettuglösinn sem hafa þiðnað að fullu. Ekki nota hettuglas ef lausnin er ekki tær, ekki litlaus eða fölgul eða inniheldur sýnilegar agnir.

Til að tryggja örverufræðilegt öryggi skal geyma þiðnaða lausn í hettuglösunum þar til draga þarf hana í sprautur fyrir innrennsli.

### Tímarammi fyrir frekari undirbúning og gjöf

Eftir þiðnun skal ljúka innrennsli lausnar innan 10 klukkustunda sem er við notkun hámarks geymsluþol við 25 °C. Innrennslistími fer eftir innrennislíruummáli, innrennlishraða og svörum sjúklings, og getur t.d. verið 2 til 5 klukkustundir eða lengri fyrir 100 kg þungan sjúkling.

### Dregið upp í sprautur

Notið oddhvassar nálar í stærð 18 til 21 G til að draga allt útreiknaða skammtarúmmálið af ROCTAVIAN rólega úr hettuglösunum upp í sprauturnar.

### Slöngusíu komið fyrir og innrennslikerfi undirbúið

- Komið slöngusíunni fyrir nálægt innrennslistaðnum.
- Undirbúið slönguna og síuna fyrir ROCTAVIAN.
- Þegar skipt er um síur við innrennsli skal nota 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir undirbúning og skolun.

### Lyfjagjöf

- Ekki gefa þetta lyf fyrr en lausnin hefur náð stofuhita.
- Lausnin skal renna inn í hentuga útlæga bláæð með hollegg og stillanlegri sprautudælu.
- Byrjið innrennslið á hraðanum 1 ml/mín. Ef sjúklingurinn þolir lyfið má auka hraðann á 30 mínútna fresti um 1 ml/mín. í allt að 4 ml/mín. innrennslishraða að hámarki. Ef klínísk merki eru um við innrennslistengd viðbrögð skal minnka innrennslishraðann eða stöðva innrennslið og gefa, eftir þörfum, önnur lyf á borð við altæk andhistamín, barkstera og/eða vökva í bláæð til að meðhöndla viðbrögðin við innrennslinu eða áður en innrennslið er sett aftur af stað. Þegar innrennslið er sett aftur af stað skal byrja á hraðanum 1 ml/mín. og íhuga að halda því á sama hraða og þóldist síðast út innrennslið.
- Til að tryggja að sjúklingurinn fái allan skammtinn, eftir innrennsli á síðustu sprautu með ROCTAVIAN, skal gefa nægilegt magn af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn í gegnum sömu slöngur og síu og með sama innrennslishraða.
- Viðhaldið aðgengi að bláæðinni fyrir næsta skoðunartímabil.

### Aðgerðir vegna útsetningar fyrir slysi

Ef valoctocogen roxaparvovec hellist niður verður að þurrka það upp með rakadrægum grisjum og sótthreinsa spillta svæðið með klórlausn og því næst sótthreinsklútum.

### Varúðarráðstafanir sem þarf að gera fyrir förgun lyfsins

Farga skal öllum lyfjaleifum og úrgangi sem hefur komist í snertingu við ROCTAVIAN (fastan eða fljótandi úrgang) í samræmi við gildandi reglur.